

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1929 - 1930 — N° 110

ANAPHYLAXIE

PAR VOIE SOUS-CUTANÉE :

LE PHÉNOMÈNE D'ARTHUS

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 11 Juin 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Anna MALESPINE

Certifiée de Physiologie

Née le 24 Janvier 1901, à La Talaudière (Loire)



IMPRIMERIE INTERSYNDICALE
LYONNAISE

46, Rue de l'Université, 46

LYON

—
1930

ANAPHYLAXIE
PAR VOIE SOUS-CUTANÉE :
LE PHÉNOMÈNE D'ARTHUS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1929 - 1930 — N° 110

ANAPHYLAXIE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE : LE PHÉNOMÈNE D'ARTHUS

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 11 Juin 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Anna MALESPINE

Certifiée de Physiologie

Née le 24 Janvier 1901, à La Talaudière (Loire)



IMPRIMERIE INTERSYNDICALE
LYONNAISE

46, Rue de l'Université, 46

LYON

1930

PERSONNEL DE LA FACULTE



Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ.
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales.	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique.	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique.	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie	COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	MÄZEL	CHEVALLIER	MARTIN (J.)
TRILLAT	SANTY	DUMAS	ROCHET (Ph.)
SARVONAT	DUNET	DUFOURT	WERTHEIMER
FLORENCE (G.)	CHALIER (A.)	DEVIC	GATÉ
ROCHAIX	CHALIER (J.)	GABRIELLE	BERNHEIM
RHENTER	NOEL	MANCEAU	DECHAUME
			POLLOSSON

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

DOYON, Président ; ARLOING, Assesseur
MM. SARVONAT et NOËL, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR HONORÉ CATHELIN

A MA MÈRE. — A MA SŒUR

A MON MARI

A MON FILS

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE,

MONSIEUR AUGUSTE LUMIERE

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Membre correspondant de l'Académie des Sciences

A qui nous exprimons notre profonde reconnaissance de nous avoir accueilli dans ses laboratoires avec tant de sollicitude.

Qu'il nous permette de dire combien ses conceptions scientifiques originales nous ont été précieuses pour aborder l'étude des problèmes obscurs de la Biologie.

Témoignage de profond respect et de grande admiration.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR DOYON,

*Professeur de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Lyon*

Témoignage de profond respect
et de reconnaissance pour le grand
honneur qu'il a bien voulu nous
faire en acceptant la présidence de
cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. ARLOING
*Professeur de Médecine expérimentale et de bactériologie
à la Faculté de Médecine de Lyon
Membre correspondant de l'Académie de Médecine*

A MONSIEUR LE DOCTEUR NOEL
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine

Qui a bien voulu se charger de
la partie histologique de ce travail.
Nous le remercions vivement de
son amabilité à notre égard.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SARVONAT
Professeur Agrégé de physiologie à la Faculté de Médecine

AU DOCTEUR RAYMOND MOLINERY

Lauréat de l'Académie de Médecine

Dont nous admirons le bel enthousiasme pour toutes les idées neuves et les jeunes énergies.

Nous le remercions de la sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

§ A MES MAITRES DES HÔPITAUX

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

**Travaux antérieurement parus
sur l'Anaphylaxie en collaboration
avec Auguste Lumière**

— *Protection contre les chocs anaphylactoïdes, au moyen de l'hyposulfite de magnésium.*

(Acad. des Sciences, séance du 23 Octobre 1928.)

(Académ. de Médecine, séance du 4 Décembre 1928.)

(C. R. Soc. de Biol., T. 187, p. 736, 1928.)

— *Hyposulfite de magnésium et choc anaphylactique.*

(C. R., Soc. de Biol., T. C., p. 351, 1929.)

— *Influence empêchante de la gestation sur le phénomène d'ARTHUS.*

(C. R., T. 190, p. 245, 1930.)

— *Contribution à l'étude de l'anaphylaxie.*

(Acad. de Médecine, séance de Mai 1930.)

INTRODUCTION

Nous exposerons tout d'abord ce qui fut à l'origine de cette étude :

Au cours d'un essai thérapeutique pour lequel nous avons dû répéter le phénomène d'ARTHUS, notre attention fut attirée par ce fait, que la femelle du lapin, étant en état de gestation, paraissait ne pas présenter de réactions locales: En effet sur 4 lapins en expérience, nous avons 3 lapins mâles qui firent des phénomènes d'anaphylaxie locale et une lapine qui ne fit aucun accident et présenta deux gestations successives pendant le temps qu'elle fut traitée.

C'est alors que M. A. LUMIÈRE, dont nous avons l'honneur d'être un modeste collaborateur, nous suggéra l'idée d'étudier systématiquement le phénomène d'ARTHUS dans l'état de gestation et eut la bienveillance de nous proposer ce travail comme sujet de thèse.

Le point de départ de ce travail fut donc l'étude de l'influence de la gestation sur le phénomène d'ARTHUS, mais, un certain nombre de lapins et de cobayes ayant

été mis à notre disposition, nos expériences débordèrent bientôt ce cadre et nous permirent d'étudier de près les phénomènes d'anaphylaxie à manifestations locales.

Comme on le verra, certaines de nos observations, viennent confirmer les faits déjà connus par ceux qui sont familiarisés avec le phénomène d'ARTHUS.

D'autres, au contraire, infirment certains points soutenus par divers auteurs.

D'autres enfin apportent quelques suggestions que nous croyons nouvelles.

Et tous ces résultats viennent encore illustrer la belle conception biologique qu'est : « La théorie Colloïdale ».

Qu'on nous permette ici, d'adresser tous nos remerciements à M. Auguste LUMIÈRE qui a bien voulu nous accueillir dans ses laboratoires et nous accepter au nombre de ses collaborateurs.

Que le savant lyonnais, grâce à qui nous avons pu aborder une aussi intéressante question que l'Anaphylaxie, question toujours neuve, encore bien mystérieuse et dont la portée est peut-être très générale, beaucoup plus qu'on ne le soupçonne encore actuellement, trouve ici, exprimée, toute notre reconnaissance pour la bienveillance constante qu'il n'a cessé de nous manifester.

CHAPITRE PREMIER

Historique

ARTHUS, en 1903, traita des lapins par des injections répétées de sérum de cheval, et trouva que le sérum de cheval, inoffensif pour le lapin neuf, détermine, chez le lapin préparé par injections préalables de ce sérum, des accidents divers, locaux ou généraux, primitifs ou tardifs.

Bien que le travail d'ARTHUS ait abordé un grand nombre de problèmes concernant l'anaphylaxie, c'est aux accidents locaux provoqués par des injections sous-cutanées de protéines étrangères qu'est resté plus particulièrement attaché le nom d'ARTHUS.

Faire un phénomène d'ARTHUS, c'est faire un accident cutané à un point d'inoculation, accident consistant en un œdème rouge, douloureux, qui peut aboutir à la formation d'une eschare. Ce phénomène est un symptôme d'anaphylaxie à manifestation locale.

En quoi consistent exactement ces accidents locaux ? Nous ne pouvons mieux faire, pour les définir, que d'emprunter la propre description de l'auteur ;

« Un lapin reçoit sous la peau, tous les 6 jours
« 5 cc. de sérum de cheval. Après les trois premières
« injections, la résorption se fait en quelques heures.
« Après la 4^e injection, il se produit dans la zone d'in-
« jection une infiltration molle, ne disparaissant pas
« avant 2 ou 3 jours ; après la 5^e injection, l'infiltra-
« tion qui se reproduit est plus dure, œdémateuse, ne
« se résorbant qu'après 5 à 6 jours au moins. Après
« la 6^e injection, l'infiltration œdémateuse se transfor-
« me très rapidement en une altération profonde du
« tissu cellulaire sous-cutané, qui donne une masse
« épaissie, compacte, solide, blanche (masse absolu-
« ment aseptique et qui n'est pas du pus), persistant
« pendant des semaines, inaltérée ; après la 7^e injec-
« tion, les mêmes modifications se produisent, en s'ac-
« centuant ; la peau qui recouvre l'empâtement de-
« vient rapidement rouge, puis blanchâtre, et se des-
« sèche ; il se produit une plaque de gangrène, dont
« les tissus s'éliminent très lentement (plusieurs se-
« maines, en laissant une plaie anfractueuse, profon-
« de, se cicatrisant péniblement. L'état général de
« l'animal est resté bon. C'est là une expérience typi-
« que, mais il se peut que les périodes soient moins
« nettement tranchées, il se peut que la nécrose se
« produise avant la 7^e injection, il se peut que les pre-
« miers accidents n'apparaissent qu'après la 5^e, la
« 6^e, la 7^e injection

« Notons en passant que les modifications
« profondes du tissu cellulaire et la plaque de gan-
« grène ne se sont produits qu'à la suite d'une injec-
« tion pratiquée sous la peau ventrale ou thoracique ;

« l'injection faite sous la peau de l'oreille n'a produit qu'un œdème, d'ailleurs volumineux, et assez longtemps persistant. »

Voilà pour ce qui concerne la description des lésions locales. Poursuivant ses recherches, le même auteur trouve que les manifestations locales de l'anaphylaxie chez le lapin ne sont pas spécifiques, et même que le lapin peut être sensibilisé par des substances telles que la gélatine et le glycocolle.

Plus tard, VON PIRKET et SCHICK firent à des lapins des injections sous-cutanées dans l'oreille et produisirent un œdème après la 2^e injection. Tandis qu'ARTHUS considère que la production de la réaction locale dépend du nombre des injections, VON PIRKET et SCHICK pensent que l'intervalle entre la 1^{re} et la 2^e injection est le facteur le plus important, et que l'œdème local se produit toujours après la 2^e injection, pourvu qu'on attende dix jours entre la 1^{re} et la 2^e inoculation.

Ces auteurs trouvent aussi que le sérum de cheval est spécifique ; une injection de sérum de cheval n'étant suivie d'aucun effet après injection d'un autre sérum et inversement, aucune réaction ne suivant l'injection de sérum de cheval chez un animal sensibilisé auparavant par d'autres sérums.

Ils constatent également que des lapins préalablement inoculés par le sérum de cheval réagissent localement après l'injection de sérum provenant de lapins en état d'anaphylaxie active.

En 1906, un fort intéressant travail de MARFAN et LEMAIRE (« Les accidents séro-toxiques » ; Thèse Pa-

ris, 1906) nous apprend que les accidents cutanés constatés après les injections séro-toxiques paraissent en étroite relation avec l'apparition de précipitines dans le sang du sujet inoculé, que ces précipitines apparaissent du 7^e au 12^e jour, après la 1^{re} injection, que les injections successives entretiennent le pouvoir précipitant du sérum, et qu'en réalité la 1^{re} injection de sérum anti-diphtérique, même ne provoquant aucun accident, n'est pas complètement inoffensive, puisqu'elle s'accompagne d'une importante baisse de poids.

Puis, NICOLLE, en 1907, publie une étude sur le phénomène d'ARTHUS. Mais ses expériences ne nous apprennent rien de bien nouveau, et l'auteur reconnaît lui-même qu'elles sont sujettes à caution, puisque tous les animaux sur lesquels il expérimente sont décimés par des épidémies de pasteurellose qui, bien certainement, viennent modifier leurs réactions locales ou générales.

Retenons cependant que cet auteur arrive à produire l'anaphylaxie passive chez le lapin ; après injection, à des lapins neufs, de grandes quantités de sérum provenant de lapins sensibilisés, il obtient un œdème local en injectant à ces mêmes lapins neufs du sérum de cheval. En 1920, Nicolle, dans son livre « Antigènes et Anticorps », note plusieurs faits intéressants pour nous, mais qui ne concernent pas directement le phénomène d'ARTHUS. Il en sera fait mention, à l'occasion, dans le cours de ce travail.

Depuis 1907, la plupart des auteurs se sont intéressés surtout aux chocs anaphylactiques par voie intra-

vasculaire, et ont prêté peu d'attention aux réactions locales, et cela, d'autant plus, que le plus grand nombre de travaux ont été faits sur des cobayes et non sur des lapins.

Cependant, Paul LEWIS, reproduisant le choc anaphylactique sur des cobayes, remarqua que chez ceux qui survivaient, il se produisait souvent par la suite des réactions locales caractérisées par de larges zones d'œdème (?).

En 1910, KNOX, MOSS et BROWN, étudiant les réactions sous-cutanées des lapins au sérum de cheval, montrent qu'on peut déceler un état anaphylactique engendré par de très petites doses de sérum, au moyen d'un test cutané pour lequel il faut également de très petites quantités de sérum. Ils trouvent que la réaction apparaît de 10 à 15 jours après la 1^{re} injection et persiste au moins 3 mois, et que l'apparition des précipitines dans le sérum de ces animaux a lieu synchroniquement. Enfin, cette réaction locale s'est montrée négative chez les descendants des lapins injectés.

Nous mentionnerons ici un fait rétrospectif, qui, vu à la lumière du phénomène d'Arthus, nous intéresse directement : C'est le phénomène de Koch, que son auteur décrivait ainsi, en 1891, dans le numéro du 15 janvier de la *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (page 101).

« Si on inocule à un cobaye sain une culture pure de
« bacille (de Koch), la plaie se ferme ordinairement et
« semble guérir dès le premier jour. Ce n'est que vers
« le 10^e ou le 15^e jour qu'apparaît, au point d'inocu-
« lation, un nodule dur qui s'ouvre bientôt et produit

« un ulcère persistant jusqu'à la mort de l'animal.

« Or, les cobayes déjà infectés depuis quatre à six
« semaines et qu'on réinocule de nouveau, se com-
« portent très différemment. Chez eux, il ne se forme
« pas de nodule au point de réinoculation; mais, dès
« le lendemain ou le surlendemain, ce point devient
« dur et prend une coloration rouge violacée, puis
« noirâtre, sur une étendue de 5 millimètres à 1 cen-
« timètre.

« Les jours suivants, la peau se nécrose; elle ne
« tarde pas à s'éliminer et laisse à sa place un ulcère
« superficiel qui guérit rapidement de façon défini-
« tive, sans que les ganglions voisins soient tuméfiés.

« Ainsi, les bacilles tuberculeux inoculés agissent,
« vivants, autrement sous la peau d'un cobaye déjà
« tuberculeux que sous celle d'un animal sain.

« Cet effet curieux n'est pas spécial aux bacilles
« vivants. Il se constate également avec les bacilles
« tués, soit par chauffage par ébullition, soit par
« chauffage chimique. »

C'est bien là, il semble encore, de l'anaphylaxie à manifestation locale.

Enfin, bien qu'ils ne renferment pas d'étude spéciale sur le phénomène d'Arthus, nous citerons ici les ouvrages d'Auguste LUMIÈRE : « Le problème de l'anaphylaxie » et « La vie, la maladie et la mort, phénomènes colloïdaux », où sont consignés des travaux faits depuis de longues années et qui aboutissent à la conception d'une belle théorie des phénomènes vitaux, et grâce à laquelle l'anaphylaxie, en particulier, reçoit enfin une explication satisfaisante.

CHAPITRE II

Etude Expérimentale : Technique

Notre but étant tout d'abord d'étudier les réactions locales observées par ARTHUS, nous avons, naturellement, choisi le lapin, qui se prête admirablement à ce genre d'expérience. Comme on le verra, nous avons également fait un essai sur des cobayes, afin de voir les différences des réactions, dans les mêmes conditions, chez deux espèces animales différentes.

TECHNIQUE GENERALE. — Nous avons pratiqué presque exclusivement des injections sous-cutanées qui ont, naturellement, été faites en prenant toutes les précautions aseptiques d'usage; nous avons toujours employé une seringue et une aiguille préalablement portées à l'ébullition pendant quelques minutes; la peau a toujours été désinfectée au niveau où on

devait pratiquer l'injection. Le poil a été soigneusement coupé le plus près possible de la peau, mais jamais rasé, car ainsi on peut produire une irritation légère qui viendrait troubler l'interprétation d'une réaction locale faible.

Nous n'avons, du reste, jamais constaté de phénomènes infectieux consécutifs à une injection. Nous avons fait surtout des injections de sérum de cheval, pour lesquelles nous avons utilisé le sérum de cheval normal ordinaire, qu'on trouve dans le commerce en petits flacons de 10 cc. préparés par l'Institut bactériologique de Lyon. Les flacons utilisés dataient généralement de 3 à 4 mois. Les injections ont d'abord été faites sous la peau des flancs, puis en n'importe quel point du revêtement cutané : peau de la nuque, des lombes, des cuisses, des pattes antérieures et postérieures, des oreilles, etc..., quelques-unes intra-musculaires.

Chez la plupart de nos animaux, les injections ont été faites tous les 5, 6 ou 7 jours, suivant la méthode d'ARTHUS ; deux sujets ont été traités par injections toutes les 48 heures, un sujet par injections toutes les 24 heures ; quelques-uns ont reçu des injections à intervalles plus longs, un mois ou plus, ou à des intervalles irréguliers.

Pour le sérum de cheval, nous faisions en général 2 cc. par injection, mais nous avons fait également 1 cc. 5 et 10 cc. Chez un animal, nous avons essayé la sensibilisation au moyen de 1/200^e de cc.

Nous avons pratiqué aussi des injections d'ovalbumine, pour lesquelles nous avons employé la techni-

que indiquée par ARTHUS : on ajoute au volume total du blanc d'œuf 2 volumes d'eau salée à 1 %, préalablement bouillie et refroidie. On bat vigoureusement le mélange, de façon à rompre les membranes de l'œuf et on laisse reposer quelques instants pour permettre à ces membranes de se séparer de la liqueur albumineuse.

L'animal est examiné dans les heures qui suivent l'injection. Il est l'objet d'une observation attentive, le poids est toujours noté le jour de l'injection, nous le reprenons les jours suivants, le plus régulièrement possible ; la peau de l'animal a toujours été soigneusement examinée, en particulier au point où a été faite l'inoculation.

Si l'animal meurt, nous pratiquons l'autopsie et nous cherchons à établir les causes de cette mort.

Chaque fois que nous l'avons cru utile, nous avons fait faire l'examen histologique de certaines pièces ; nous avons également fait photographier des lésions d'aspect un peu spécial ou qui paraissaient suffisamment curieuses pour intéresser.

Voulant examiner le sérum de nos sujets, nous avons dû faire de nombreuses prises de sang, pour lesquelles, suivant nos besoins, nous avons pratiqué la ponction de la veine marginale de l'oreille ou la ponction cardiaque qui permet de retirer facilement et sans aucun inconvénient pour l'animal, quand elle est bien faite, d'assez grandes quantités de sang.

Pour certaines expériences, pour lesquelles nous voulions recueillir de notables quantités de sérum, nous avons pratiqué la ponction de la carotide, après

laquelle nous avons dû faire la ligature de cette artère.

Les quelques autres opérations exécutées au cours de ce travail : greffes, inoculations, extirpations de tumeurs, cultures sur bouillon, etc..., ont été faites suivant les techniques et les règles habituelles.

CHAPITRE III

Etude Expérimentale - Résultats

1° — Essai de reproduction du Phénomène d'Arthus chez le lapin, grande régularité chez le lapin mâle.

Quand on fait une injection de sérum de cheval normal, sous-cutanée, intra-musculaire, intra-péritonéale ou intraveineuse, chez un lapin, il ne se passe rien à un examen grossier. Cette première injection est inoffensive, du moins apparemment ; elle ne donne lieu à aucun accident local, ni général, visible extérieurement, aucun changement dans l'habitus extérieur de l'animal, et elle se résorbe parfaitement bien en quelques heures. Nous verrons plus loin, au cours de l'examen des sérums, qu'elle est bien, en réalité, nocive, puisque le poids baisse à un certain moment chez tous les animaux qui ont reçu l'injection de sérum normal hétérogène.

Et nous dirons, dès maintenant, qu'un animal dans l'organisme duquel on introduit par une voie autre que la voie gastrique, une albumine étrangère, n'est plus un animal normal.

Il se produit chez lui un déséquilibre humoral, une modification qui, nous ne craignons pas de le dire, le met en état d'infériorité vis-à-vis des agents extérieurs.

La deuxième injection de sérum normal étranger faite à un intervalle de 5 à 7 jours, paraît également inoffensive. Elle se résorbe moins rapidement que la première, en 24 heures généralement ; quelquefois il persiste encore une petite induration le deuxième jour, mais rarement, du moins dans les conditions réalisées dans ces expériences, c'est-à-dire avec des doses de 1 à 5 cc. de sérum de cheval normal faites à intervalle de 5 à 7 jours.

Quant à la troisième injection, généralement ses effets paraissent bien différents. Localement, elle ne se résorbe plus et le lendemain de l'injection on a, non seulement une induration, mais une rougeur de la peau qui augmente les jours suivants, devient violacée, puis noire, et donne l'accident grave classique, l'eschare, qui peut être sèche ou humide. Quelquefois, ce résultat n'est obtenu qu'après la quatrième injection, et la troisième donne seulement une induration avec rougeur vive de la peau, rougeur qui s'atténue en même temps que l'induration se résout, au bout de 3, 4 ou 5 jours. (Voir le détail des observations page 123 et suivantes).

Nous avons été frappés par la régularité presque

mathématique avec laquelle se produit le phénomène d'ARTHUS local, pourvu qu'on opère chez des lapins mâles ; bien entendu, il faut réaliser des conditions d'expérience à peu près identiques.

Sur 16 lapins mâles traités, nous avons eu : :

8 fois l'eschare à la troisième injection,

et 5 fois l'eschare à la quatrième injection.

Un lapin ne fit une première eschare qu'à la sixième injection, mais les inoculations successives avaient été faites à des intervalles de temps légèrement irréguliers et puis, surtout, à partir de la troisième injection, il y eut un début de cachexie.

Un autre lapin (le seul dans ces conditions) reçut 6 injections sans faire d'eschare, mais la deuxième mit 5 jours pour se résorber et toutes les autres donnèrent des empâtements et infiltrations œdémateuses, jusqu'à la sixième qui laissa un nodule caséiforme et fut suivie, cinq jours après, d'une mort brusque. (Voir lapin C, page 153).

Enfin, un dernier lapin ne fit une eschare qu'à la septième injection, mais il eut des accidents locaux importants à partir de la troisième. De plus, on note que la première injection de sérum avait été seulement de $1/200^e$ de cc. (Voir lapin 30, page 155.)

Si nous recherchons les résultats des auteurs, nous voyons que Maurice ARTHUS ne signale pas non plus d'exceptions à la production de cette réponse locale et parle également de résultats mathématiques, mais il dit que l'accident escharifiant se produit généralement après la septième injection. Il peut se pro-

duire avant, mais il se peut aussi que les premiers accidents n'apparaissent qu'après la septième injection. Il semble donc que les résultats obtenus par Arthus, bien que très constants, aient été assez irréguliers dans leur précocité d'apparition. Ce fait nous paraît important à noter, car nous n'avons rien observé de semblable et les différences obtenues viennent peut-être des sérums employés et aussi d'une autre cause concernant les lapins femelles, nous voulons parler de la gestation.

Nous trouvons d'autre part les travaux de Maurice NICOLLE (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, page 128) qui dit que les résultats obtenus n'affectent point la régularité indiquée par la description d'Arthus. Certains de ses sujets ne font que des œdèmes moyens, jamais d'eschares, quel que soit le nombre des injections ; d'autres présentent des différences réactionnelles très marquées d'une injection à l'autre. Mais les expériences de Nicolle ont été faites dans des conditions assez défavorables puisqu'il a opéré sur des lapins décimés par une maladie contagieuse, et à notre avis, leur intérêt n'est que très relatif. En effet, il paraît difficile d'interpréter des résultats chez ces animaux dont les réactions étaient certainement très modifiées. Comment apprécier parmi les troubles observés, la part qui revenait aux désordres engendrés par l'introduction de l'albumine étrangère et celle qui revenait à la maladie préexistante ou acquise au cours du traitement ?

Nous pensons, du reste, que des lésions anciennes peuvent, peut-être, constituer des points d'appel pour

les accidents locaux résultant des injections répétées de sérum étranger.

Dans la thèse de Lemaire (Paris 1906-7) les auteurs faisant à des lapins, tous les 5 et 6 jours, des injections de 2 à 6 cc. de sérum de cheval antidiphthérique, disent n'avoir jamais observé aucun accident local, ni oedème, ni induration, mais un amaigrissement progressif suivi de cachexie et mort. Voici leurs résultats :

Lapin : 8 injections - mort en 54 jours

—	6	—	—	42	—
—	7	—	—	49	—
—	6	—	—	30	—

Autopsie : viscères anémiés.

Les auteurs ont employé du sérum antidiphthérique, donc très vraisemblablement plus toxique que le sérum normal. En tout cas, bien différent de ce dernier. Notons dès maintenant que, suivant l'albumine employée, les résultats sont extrêmement variables.

Nous remarquons que cette absence d'accident local coïncidant avec une cachexie rapide suivie de mort, vient confirmer une de nos observations, à savoir que, dans une certaine mesure, les accidents locaux et les accidents généraux paraissent en rapport inverse.

Nous verrons plus loin que l'aspect des lésions locales d'Arthus, leur date d'apparition et leur gravité même sont très différentes si on modifie l'intervalle entre les injections, en particulier si on emploie la méthode des injections très rapprochées toutes les 24 heures ou toutes les 48 heures. (Voir page 161.)

Donc, quand on pratique chez des lapins mâles des injections de sérum de cheval normal de 1 à 5 cc., sous la peau ou intra-musculaires, à des intervalles de 5 à 7 jours :

- 1° Tous les sujets font le phénomène d'Arthus ;
- 2° Tous font, en général, un accident local grave c'est-à-dire à processus escharifiant et celui-ci se produit à la troisième ou quatrième injection.

Nous verrons plus loin (voir page 174) qu'il n'en est plus de même si on opère sur des sujets femelles ; l'état de gestation en effet paraît modifier considérablement les réactions anaphylactiques locales.

2° — Influence de la race et de l'âge

Nous avons essayé de reproduire le phénomène d'Arthus chez des animaux d'âge très différent et aussi, dans une certaine mesure, sur des lapins de race différente, comme on peut s'en rendre compte par la lecture des observations. (Voir chapitre VI.)

Certains de nos animaux avaient, entre 3 et 7 mois, d'autres 3 et 4 ans, nous avions des lapins de race commune et des lapins appartenant aux races connues chez les éleveurs sous le nom de « Blanc du Bouscat » et de « Géant de Vendée ». Parmi nos lapins communs, nous avons également des animaux de robes très différentes. Nous avons abouti à ces résultats :

- 1° Le phénomène d'Arthus se produit aussi facilement et avec les mêmes caractères chez le jeune

que chez l'adulte ou l'animal très âgé ; chez le lapin commun que chez le lapin de race sélectionnée.

2° Il se produit avec la même grande régularité, c'est-à-dire qu'on observe généralement une eschare après la troisième ou quatrième injection chez tous ces divers animaux.

Donc le facteur « race », ni le facteur « âge », n'interviennent dans la production du phénomène d'Arthus. S'il y a de faibles variations dans la plus ou moins grande précocité des accidents, elles ne peuvent être qu'individuelles et régies par des facteurs autres (peut-être l'état des sécrétions endocrines, l'état du système nerveux).

Différents auteurs trouvent cependant des variations dans la production des phénomènes anaphylactiques suivant les races.

C'est ainsi que A. BRIOT ayant fait à des lapins 31 injections de sérum de 3 cc. dans le péritoine et les ayant éprouvés au 17^e jour, tous font le phénomène d'ARTHUS, mais disent les auteurs, la race a une importance, les lapins se rapprochant du lapin sauvage (?) étant plus sensibles.

Nous trouvons également, dans un récent article consacré à la maladie du sérum, que certaines races humaines seraient plus sensibles que d'autres au sérum de cheval. Les Indiens, par exemple, ne feraient que très rarement la maladie du sérum.

3^e — Les réactions sont différentes suivant les espèces et suivant les albumines introduites.

Si la question de race est indifférente, il n'en est plus de même quand on fait intervenir la notion d'espèce. Ainsi, le cobaye répond d'une façon tout à fait différente de celle du lapin aux inoculations par des albumines étrangères. On dit que le cobaye est très sensible au sérum de cheval. On connaît le phénomène de THÉOBALD SMITH, qui n'est autre que la manifestation séro-anaphylactique du cobaye.

Le cobaye se sensibilise très facilement au sérum de cheval, d'autant mieux même que l'injection préparante est plus faible (LUMIÈRE). C'est ainsi qu'avec une première inoculation sous-cutanée de 1/200^e ou 1/400^e de cc. de sérum, on a, au bout de 12 à 15 jours un choc anaphylactique mortel si on pratique une deuxième injection intravasculaire.

ROSENAU et ANDERSON disent même qu'ils ont pu sensibiliser des cobayes avec des doses plus faibles encore. WELLS opérant avec une ovalbumine pure aurait réussi à sensibiliser le cobaye au moyen de 0,000.000.05 de cette substance.

Pour notre part, voulant essayer d'obtenir des réactions locales, nous avons traité des cobayes dans les mêmes conditions que nos lapins. Nous avons trois lots de cobayes :

— un premier lot auquel nous faisons tous les 7 jours 2 cc. de sérum de cheval en injections sous-cutanées,

cobaye N°	2128	—	poids	400	grammes
—	—	2135	—	560	—
—	—	2130	—	455	—
—	—	2127	—	370	—
—	—	2131	—	370	—
—	—	2125	—	360	—

Les trois premiers, présentèrent, après la *première* injection, un nodule dur gros comme un pois qui persistait encore le septième jour. Puis ils supportèrent 12 injections sans présenter aucune réaction locale mais un amaigrissement important.

Les trois derniers ne firent jamais aucun accident aux points d'inoculation mais leur croissance fut arrêtée et le poids à la fin de l'essai, qui dura 91 jours, était à 50 grammes près le même qu'au début.

— un deuxième lot de 6 cobayes auxquels nous faisons tous les 7 jours 2 cc. d'ovalbumine au 1/3.

Le cobaye n° 1646, dont le poids était de 320 grammes, présenta une induration à la première injection et un nodule dur persistant assez longtemps après la troisième injection.

Après la sixième le poids n'est plus que de 260 grammes, puis l'animal supporte en tout 13 injections sans autre accident.

Le cobaye 1647, dont le poids était de 400 grammes, supporta 14 injections au cours desquelles il présenta : après la quatrième une baisse de poids de 75 grammes, après la cinquième un nodule dur assez volumineux et persistant longtemps, et après la douzième une masse indurée avec adhérence profonde et qui finit par disparaître.

Le cobaye 2133, dont le poids était de 340 grammes, mourut brusquement trois jours après la deuxième injection. L'autopsie montra seulement des zones hémorragiques dans les deux poumons.

Le cobaye 2134, dont le poids était de 365 grammes, manifesta un amaigrissement après deux injections et après la quatrième injection sous-cutanée, il eut un léger choc avec baillement, hoquets convulsifs, prurit nasal violent et hérissonnement. 15 minutes après l'injection, les oreilles étaient congestionnées et rouges. Puis il reçut 11 injections et n'eut jamais aucun accident local, ni général.

Le cobaye 2136, dont le poids était 380 grammes, reçut 11 injections au cours desquelles il présenta un petit nodule peu persistant après la quatrième.

Le cobaye 2129, dont le poids était 600 grammes, fit un petit nodule après la deuxième injection, une masse diffuse après la quatrième et après la neuvième il mourut brusquement. L'autopsie révéla des zones hémorragiques dans les deux poumons, assez analogues à des infarctus et un état particulier du sang. Au niveau de certaines incisions nécessitées par l'autopsie, le sang coulait encore un peu, bien que l'animal fut mort depuis au moins 17 heures, et sur place le sérum se sépara rapidement du caillot formant un liquide qui resta coloré en rose (laquage), infiltra les tissus et, en quelques minutes (15 environ) se prit en une sorte de gelée analogue à la gelée de groseilles.

— un troisième lot comprenant 6 cobayes mâles :

A trois d'entre eux nous fîmes tous les 7 jours 2 cc. d'ovalbumine au 1/3 ;

Le cobaye 1046, pesant 480 grammes, fit un premier nodule après la quatrième injection, et après chacune des injections suivantes jusqu'à la neuvième, qui donna une petite eschare rapidement éliminée. C'est le seul cobaye chez lequel nous avons constaté cet accident. Notons, en même temps, que dans cet essai, le poids de l'animal s'est toujours maintenu et à la fin du traitement qui dura 63 jours, il était de 700 grammes.

Le cobaye 2126, pesant 420 grammes, reçut 10 injections. Après la quatrième, il présenta des symptômes de choc subaigu analogues à ceux du cobaye 2134 (voir ci-dessus) mais plus intenses et plus prolongés. Après la huitième, il eut une première induration persistante, ainsi qu'après la neuvième et la dixième. A la fin de l'essai, qui dura 70 jours, le poids était de 435 grammes.

Le cobaye 2124, pesant 430 grammes, présenta des ganglions dans les deux aines après la première injection. Il reçut en tout 10 injections et fit un petit nodule intradermique après la huitième injection. Le poids, à la fin de l'essai, qui dura 56 jours, était de 530 grammes.

Aux trois autres cobayes, nous fîmes tous les six jours 2 cc. de sérum de cheval sous-cutané :

Le cobaye 2125, pesant 350 grammes, mourut brusquement après la première injection.

Le cobaye 1648, pesant 245 grammes, mourut brusquement trois jours après la quatrième injection.

L'autopsie de ces deux animaux ne révéla toujours que des zones de pseudo-hépatisation dans les deux poumons,

Le cobaye 676, pesant 455 grammes, présenta des ganglions au niveau des aines et des aisselles après les premières injections. Un petit nodule induré de la grosseur d'un pois après la septième. Après la douzième injection, au 84^e jour, le poids était de 555 grammes.

Sur 18 cobayes, nous n'avons donc obtenu qu'une seule fois une petite eschare après 9 injections sous-cutanées. La plupart du temps, les accidents observés dans ces conditions furent insignifiants, ne consistant qu'en de simples petits nodules ou indurations vite résorbés.

Nous sommes cependant très intrigués par l'apparition d'une petite réaction locale chez certains de ces animaux après une première injection. Retenons, d'autre part, que nous avons observé à plusieurs reprises des accidents de chocs légers mais nets après des injections sous-cutanées. Donc le cobaye offre une résistance spéciale à faire des accidents d'anaphylaxie à manifestation locale. La réaction est très différente de celle du lapin et la question d'espèce nous apparaît, dès maintenant, comme une notion fondamentale.

A propos du cobaye, on sait qu'il représente presque une exception en anaphylaxie, puisque chez lui cet état est remarquable par son instabilité. De là viennent aussi, croyons-nous, les nombreux résultats fort différents trouvés par les auteurs. Il est regrettable que pour faire ces expériences toujours délicates, on s'obstine à employer un animal qui fournit des résultats aussi peu constants,

Nous dirons donc que le cobaye peut également faire des réactions cutanées et dans les mêmes conditions que le lapin, mais elles sont inconstantes, beaucoup plus faibles en général et peu persistantes.

Il est possible dans des cas rares d'obtenir de petites nécroses cutanées, mais après semble-t-il une bien plus forte imprégnation que chez le lapin.

BRIOT et AYNAUD disent également que le cobaye peut faire des réactions cutanées, mais à condition qu'il soit fortement sensibilisé. Pourquoi est-ce le contraire quand il s'agit du phénomène de THÉOBALD SMITH ?

Notons encore que le sérum de ces animaux ne s'est jamais montré bien précipitant. Il n'y a aucune comparaison avec les précipités denses que fournissent les sérums de lapin.

Et ceci vient confirmer un point que nous énonçons plus loin (voir paragraphe 10) : qu'il y a des degrés dans l'anaphylaxie et qu'à ces degrés paraissent également correspondre des degrés dans l'intensité des précipités fournis par les sérums mis en présence de l'antigène.

Maurice ARTHUS s'est demandé si le lapin était le seul animal présentant ces phénomènes locaux. La thèse de M^{lle} E. BOUCHOVIEFF nous apprend que la poule offre également des lésions locales aux points d'injection. Cependant, ARTHUS nous dit qu'on n'observe pas de lésions locales chez le chien, le rat blanc, le rat gris, le pigeon, le cobaye, ni le canard, le lapin serait une exception.

Le même auteur nous dit ailleurs que chez les

chevaux servant à la préparation du sérum anti-cobraïque, au cours de la préparation, on constate qu'il se produit, au niveau des injections sous-cutanées de venin de cobra, des lésions cutanées et sous-cutanées graves, nécroses, gangrène, etc.... D'autre part, les chevaux soumis aux injections successives de venin de cobra acquièrent progressivement une immunité active anti-cobraïque très grande et fournissent tardivement un sérum anti-cobraïque. Ils sont immunisés, mais alors même que l'immunisation anti-cobraïque du cheval est portée à son maximum et que, par exemple, le cheval supporte 80 doses mortelles (pour le cheval neuf) de venin, l'injection sous-cutanée de venin *provoque des lésions locales d'une extrême gravité.*

Donc, le cheval ferait également, mais tardivement, lorsqu'on le traite par des injections répétées d'une albumine étrangère telle que celle du venin de cobra, des réactions locales, et nous notons ce fait qui nous apparaît comme très important : la possibilité de réagir localement a l'air de marquer en quelque sorte un état de défense puisque c'est à ce moment qu'existe l'immunité. Peut-être y a-t-il là un rapprochement à faire avec les réactions habituelles des organismes vis-à-vis des agents infectieux ? En effet, suivant, mettons le degré de résistance ou de défense d'un organisme, on aura soit une septicémie mortelle, soit une simple pyohémie localisée. Et cela vient encore confirmer ce que nous disons plus loin qu'il y a, semble-t-il, opposition entre accident locaux et généraux, rapport inverse,

A propos de l'influence de l'espèce, nous citerons encore ACHARD et FLANDIN qui ont observé que le cerveau toxique se montre toujours actif pour l'espèce dont il provient, tandis que les résultats varient pour d'autres espèces. De même, l'anaphylaxie passive, homogène est constante, tandis que l'anaphylaxie passive hétérogène est inconstante suivant ces auteurs.

La question intéressante pour nous maintenant est de savoir comment réagit l'homme. Se comporte-t-il comme le cobaye ou comme le lapin ?

Interrogeons la clinique : MONGOM (*Société de biologie*, 1912, page 474) dit qu'ayant soigné un certain nombre de tuberculeux par des injections répétées de sérum de Marmoreck, il observe chez tous ses malades des accidents, entre le septième et le onzième jour. Ces accidents consistèrent en éruptions plus ou moins polymorphes, arthralgie, hypothermie. Il eut même des cas d'accidents syncopaux graves.

Les observations cliniques d'anaphylaxie par voie sous-cutanée faites jusqu'à ce jour sont fort nombreuses. Nous citerons celles classiques de :

ORTO. — Après une deuxième injection de sérum antidiphthérique pratiquée deux ans après la première, apparition de boutons avec démangeaison, exanthème scarlatiniforme, puis battements de cœur, vertiges et évanouissement.

BABONNEIX. — Toujours avec le sérum antidiphthérique, observe de la tachycardie accompagnée d'albuminurie massive.

LESNE remarque que les accidents cutanés et généraux augmentent d'intensité et sont plus immédiats à mesure de la répétition des injections.

RIEFFEL cite une malade dont chaque injection aggravait l'état.

DUFOUR et DÉTRÉ observent des symptômes d'asphyxie pulmonaire au cours du traitement par un sérum anti-tuberculeux sans tuberculine.

FERNAND ARLOING et DUMAREST rapportent d'autres cas avec le sérum de MARMORECK.

Au sanatorium de Bligny, GUINARD traitant 65 malades a 16 fois des accidents et, enfin, retenons une très intéressante observation chez un malade traité par voie rachidienne : mort par accident sérique chez un sujet atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoques et traité par le sérum de FLEXNER, observation rapportée par COURTOIS, SUFFIT et DUBOSC (*Société médicale des Hôpitaux*, 1910) : Le malade était guéri de sa méningite, guérison constatée par ponction et, à l'autopsie : aucune lésion nerveuse, intégrité absolue des méninges cérébrales et rachidiennes. Les symptômes présentés par le malade furent : une gêne respiratoire marquée à type spécial (à l'autopsie le très léger œdème pulmonaire trouvé paraît insuffisant à l'expliquer), des arthralgies, une température progressivement ascendante. Ce malade n'avait jamais reçu aucune injection de sérum antérieurement.

Personnellement, nous connaissons deux cas de cachexie mortelle après injections répétées abondantes de sérum anti-méningo-coccique polyvalent.

Enfin, les éruptions sériques sont devenues maintenant un phénomène banal. Il doit y avoir cependant de très grandes variations individuelles ; puisqu'il y

a au moins 10 % des sujets qui ne présentent pas d'accidents, du moins apparemment. Peut-être ces exceptions ne sont-elles dues qu'à l'existence d'un certain état de déficience physiologique. En effet, les cancéreux, les cachectiques, les déficients quelconques ne feraient pas, dit-on, de réactions anaphylactiques. Cependant, en 1896, ARLOING et COURMONT faisant chez des malades cancéreux des injections répétées de sérum d'ânes inoculés avec des sucres d'épithéliomes, déterminent des réactions extrêmement vives, surtout locales (rougeurs, œdèmes plus ou moins étendus, éruptions diverses) tous symptômes apparaissant au dixième jour des injections.

Et voici l'observation curieuse de STANCULÉANU et NITTA qui tendrait bien à prouver que les réactions de l'homme sont analogues à celles du lapin : il s'agit de 9 malades traités par inoculations sous-conjonctivales de 1/3 à 1/2 cc. de sérum de cheval à intervalle de 3 à 5 jours.

A la première et à la deuxième inoculation, il ne se produisit aucun accident, mais après la troisième, quatre malades eurent des accidents consistant en une rougeur de la conjonctive et des paupières, avec larmoiement; œdème conjonctivo-bulbaire des deux paupières et limité à l'œil infecté. Après la quatrième, l'accident fut plus grave encore et il y eut chez ces quatre malades un grand chémosis conjonctival, avec œdème occupant la moitié de la face et adénite pré-auriculaire sous-maxillaire.

Ces accidents débutaient quelques heures après les inoculations et persistaient plusieurs jours. Les au-

teurs purent immuniser la conjonctive de leurs malades par le vaccin de BESREDKA (solution de sérum en proportion de 1 à 4 chauffée à 83°).

Enfin, nous relevons ici l'observation récente de GATEWOOD et BALDRIGE qui ont vu, après une deuxième injection de sérum, celle-ci ayant été faite pendant la période de maladie du sérum, un foyer de nécrose au niveau du point où le sérum avait été injecté.

On a cité de très nombreux cas de phénomènes d'ARTHUS chez l'homme, sans parler de tous ceux qui n'ont pas été diagnostiqués et dont les symptômes ont été mis sur le compte d'une faute de technique de l'opérateur ou d'un accident infectieux ou d'autres causes encore d'origine organique.

On peut conclure qu'une albumine hétérogène déterminée, toxique pour un animal d'une espèce donnée peut être inoffensive ou, du moins, considérablement moins toxique pour un animal d'une autre espèce. Mais il ne faut pas oublier que si les réactions pour une même albumine sont différentes, suivant les espèces, elles sont aussi différentes pour la même espèce suivant la protéine étrangère introduite.

Nous appuyant sur ce fait que le sérum d'un animal donné, par exemple, le lapin, préparé avec le sérum d'homme, acquiert la propriété de précipiter *in vitro* le sérum humain et à un degré moindre le sérum d'une espèce voisine : les singes antropomorphes (BORDET, WASSERMAN, SCHUTZE). Nous pensons que l'intensité et le degré, le caractère des réactions doivent être conditionnés par le plus ou moins grand éloignement dans l'échelle zoologique, de l'albumine étran-

gère inoculée pour un organisme d'une espèce donnée. C'est une question de distance entre les espèces, croyons-nous. Ceci n'est, bien entendu, qu'une idée qu'il s'agirait de vérifier.

Nous avons expérimenté presque exclusivement avec le sérum de cheval. Cependant le blanc d'œuf de poule employé au cours de quelques expériences nous a paru moins toxique pour le lapin que le sérum de cheval, du moins dans les conditions des expériences, l'ovalbumine étant diluée au tiers.

En réalité, il faudrait pour élucider ce point une série d'expériences où on essaierait le même sérum dans toute l'échelle zoologique, et ici nous citerons ARMAND et DELILLE (*Société de biologie*, 1910). « Le la-
« pin ne supporte pas les injections répétées de cer-
« veau de chien... tandis que le cobaye les supporte
« fort bien, ce qui lui permet de fabriquer un sérum
« névro-toxique. Mais il y a là surtout un fait dont
« la portée est plus haute au point de vue de la doc-
« trine de l'anaphylaxie : en employant comme anti-
« gène le cerveau de chien, on obtient chez le lapin
« le phénomène de THÉOBALD SMITH (anaphylaxie par
« une seule injection préparatoire à dose faible) qu'on
« ne peut obtenir avec le sérum. (On n'obtient avec cet
« antigène que le phénomène d'ARTHUS). Au contraire,
« chez le cobaye, qui est si sensible au sérum, on n'ob-
« tient pas le phénomène de Théobald SMITH avec la
« substance cérébrale. »

Il a donc suffi de changer la nature de l'antigène introduit pour voir l'espèce « cobaye » et l'espèce « lapin » présenter des réactions inverses de celles que nous leur connaissions pour le sérum de cheval.

**4° — La gestation paraît être un état
empêchant la sensibilisation.**

Quelques-uns des lapins soumis à la méthode des injections de sérum de cheval répétées à intervalles rapprochés, demeurèrent indemnes de lésions locales et montrèrent une tolérance remarquable aux réinjections successives. Or, tous ces animaux réfractaires étaient des femelles en période de gestation.

La gestation paraît avoir une action inhibitrice sur la production du phénomène d'ARTHUS. Empêche-t-elle la sensibilisation ou bien celle-ci n'est-elle que simplement masquée ? Nos expériences malheureusement peu nombreuses jusqu'à ce jour ne nous permettent aucune interprétation précise ; peut-être même ne nous autorisent-elles pas à affirmer que la gestation empêche toujours les manifestations locales de l'anaphylaxie et d'une façon absolue.

Mais voici les résultats obtenus. Ce sont des faits et comme le dit si bien MAGENDIE : « Un fait ne peut renverser un autre fait ».

1° Si les injections de sérum ont lieu pendant la gestation, tout se passe comme si la sensibilisation ne se produisait pas et les réinoculations sont complètement inopérantes.

2° Si l'administration du sérum a eu lieu avant la fécondation, l'animal peut conserver un certain degré de sensibilité aux injections ultérieures.

3° Enfin, si l'imprégnation par la protéine hétérogène précède la gestation, puis est continuée pendant

et après elle, on assiste à une cessation plus ou moins complète des accidents suivant le moment où le traitement a été commencé.

En outre, le sérum de tous les lapins mâles sensibilisés mélangé in vitro avec le sérum normal de cheval qui a servi à les préparer, donne lieu à une abondante floculation. Au contraire, le sérum de femelle en gestation, même si elles ont été profondément imprégnées par l'albumine étrangère, même si elles ont fait des accidents graves, au cours d'une sensibilisation antérieure à leur état de gestation, ne précipite que très faiblement, ou même pas du tout, par le sérum de cheval qui paraît ainsi perdre son pouvoir antigénique pendant la grossesse.

Voici, très résumées, les observations se rapportant aux animaux femelles traités. (Voir le détail, page 173.)

LAPIN N° 0. — Jeune femelle de 3 mois, poids 1200 grammes, importante eschare à la 3° injection de sérum ; 4° injection : nouvel accident puis amaigrissement important, cachexie.

Comme on peut le voir, cette réaction est analogue à celle observée chez tous nos lapins mâles.

LAPINE N° 30. — poids 4410 grammes, race « Géant de Vendée ».

1^{re} injection résorbée en quelques heures.

2° — — 24 heures

3° — induration en placard persistant 5 jours.

4° — volumineuse induration qui disparaît au bout de 3 jours, le début d'une gestation ayant lieu le lendemain de cette 4° injection.

5° injection résorbée en 24 heures.

6° — — — quelques heures.

7° — — — — —

8° — — — — —

Mise bas de trois petits.

LAPINE X. — poids 3210 grammes. Race « Blanc du Bouscat ».

Vieil animal âgé de 4 ans au moins ayant eu de nombreuses portées et se trouvant dans un état assez précaire.

Etant en gestation :

1° injection : résorbée en quelques heures.

2° injection : résorbée en quelques heures.

Mise bas : 3 petits normaux.

3° injection : pas d'accident local.

Début d'une nouvelle gestation.

4° injection : empâtement. 6 jours après : plaque noirâtre qui pâlit et donne une eschare humide.

5° injection : induration avec plaque violette hémorragique.

6° injection : pas d'accident local appréciable. L'animal succombe à une maladie pulmonaire intercurrente dont le début remontait à environ deux mois et qui avait conduit l'animal à un état de maigreur marqué (ajoutez les nombreuses portées successives et l'influence déprimante des injections de sérum de cheval chez les lapins). L'autopsie permet de voir que la gestation avait été interrompue dès le début et que cette interruption coïncidait avec l'apparition des accidents locaux.

LAPINE N° 43. — poids 4000 grammes. Race commune. Age : 10 mois.

N'étant pas en gestation, fait une vaste eschare à la 5° injection de sérum et à la 6° d'ovalbumine (injections pratiquées en même temps).

Etant en gestation, reçoit 3 injections de sérum et fait des accidents locaux qui rétrocedent.

La dernière injection faite 24 heures avant la mise bas ne donne aucun accident.

LAPINE N° 1.699. — poids 2900 grammes. Race
« Blanc du Bouscat ». Age : 8 mois.

1^{re} injection : résorbée en quelques heures.

2° — — 48 heures.

3° — — 4 jours.

4° — — 3 —

5° — — 3 —

6° — rougeur de la peau.

7° — nodule résorbé en trois jours, mais il y a
eu un amaigrissement considérable et le
poids, à cette date, n'est plus que de
2050 grammes.

8° — eschare, le poids remonte.

9° — petite eschare.

10° — eschare.

11° — —

12° — abcès caséeux.

13° — — —

14° — — —

15° — vaste eschare. Le poids qui n'a pas cessé
de remonter depuis la 8^e injection est
maintenant revenu à l'état initial : poids
à cette date : 3.085 grammes.

Début d'une gestation.

16^e injection : rougeur de la peau qui disparaîtra.

Toutes les ulcérations et les reliquats des autres lésions ont brusquement disparu ou presque.

17^e injection : rougeur de la peau qui disparaîtra rapidement.

18° — aucune réaction locale.

48 heures après : mort brusque par maladie intercurrente des voies respiratoires, très probablement, car l'autopsie révèle des lésions très étendues des deux poumons et l'animal présentait de la dyspnée depuis quelque temps.

L'autopsie révèle également une gestation très anormale (présence d'œufs villeux coïncidant avec celle de fœtus très évolués, presque à terme).

LAPINE N° 25. — poids 2000 grammes, race commune. Age : 8 mois.

Etant en gestation :

Reçoit 5 injections de sérum sans accident,

Mise bas.

Une injection de sérum qui met 5 jours à se résorber.

Nouvelle gestation :

Reçoit 4 injections de sérum sans accident.

N'étant plus en gestation, nouvelle série d'injections qui donnent une vaste eschare après la 4^e et, continuant, on a un accident à chaque injection jusqu'à ce qu'une nouvelle gestation existant, on assiste de nouveau à la disparition de toutes les réactions locales.

La gestation paraît donc bien être un état qui modifie les réactions locales des lapins à l'anaphylaxie, Elle paraît bien empêcher les accidents cutanés et les accidents de cachexie du phénomène d'ARTHUS, ainsi que la mort brusque. L'immunité des femelles en gestation est à rapprocher de leur résistance au choc anaphylactique signalé antérieurement chez le cobaye par DURAND et RAYNALS (*Revue espagnole d'Obstétrique et de Gynécologie*, Octobre 1920, p. 458), par LUMIÈRE et COUTURIER (*Société de Biologie*, 1922, p. 495) et par MANOEL V. DA S. MORENA (*Compte rendu de la Société Biologie*, 1925, page 1543) qui, eux, trouvent que cette résistance au choc anaphylactique existe encore, bien qu'à un moindre degré, pendant la puerpéralité. Par contre, Pierre SIMONIN et Louis FERNIER (*Soc. Biologie*, 1925) essayant le choc anaphylactique chez la lapine gestante, arrivent à des conclusions contraires.

Quoiqu'il en soit, dans les conditions de nos expé-

riences, nous avons constaté l'influence nette de la gestation sur les manifestations locales de l'anaphylaxie et nous croyons intéressant de rapprocher ces faits de celui signalé par un grand nombre d'auteurs; de la résistance remarquable des femelles pleines aux greffes cancéreuses.

Mais cette imprégnation par une albumine étrangère n'influence-t-elle pas, à son tour, la gestation ? A cette intéressante question, nous ne pouvons répondre que par les petits faits qui nous ont paru dignes d'attention (des expériences nouvelles sont à entreprendre dans ce sens). Cependant, nous avons cru remarquer que la profonde imprégnation par le sérum de cheval entraînait chez le lapin un certain degré de stérilité.

Une de nos lapines qui avait eu auparavant de nombreuses gestations normales, présenta, dès le début de son traitement, une interruption de la gestation en cours. Il faut dire qu'elle était atteinte d'une affection pulmonaire à laquelle elle succomba peu après. Mais nous sommes autorisés à nous demander si le sérum, au moins dans une certaine mesure, n'était pas lui-même responsable de cette affection car ce cas s'est reproduit chez 2 ou 3 autres animaux fortement imprégnés par ce même sérum et jamais chez d'autres sujets neufs. D'autre part, la forme des lésions trouvées à l'autopsie (petits nodules caséiformes dans les poumons) paraissant renfermer le même *pus* que celui trouvé dans les *abcès cutanés* dus directement aux inoculations sériques) et leur examen histologique laissent planer un doute,

Chez une autre lapine, fortement imprégnée par l'albumine étrangère, nous fîmes pendant longtemps de vains efforts pour provoquer une gestation. Celle-ci existant enfin se montra très anormale. Cette lapine, pendant le cours de cette gestation, alors qu'elle avait fait antérieurement le phénomène l'ARTHUS, fut atteinte d'une affection pulmonaire analogue à celle de la lapine précédente.

Les lapines 30 et 25 mirent bas des petits tout à fait normaux, mais le second de ces animaux ayant eu deux portées normales de 8 petits chacune, puis ayant fait un phénomène d'ARTHUS, eut une troisième portée de deux petits seulement, qui ne vécurent que quelques minutes et depuis cette mise bas, c'est-à-dire depuis environ 6 mois, la femelle n'est jamais plus entrée en gestation.

Chez la lapine 41, enfin, on n'a jamais pu provoquer de gestation.

De même chez les lapins mâles, nous avons cru constater une atrophie testiculaire : l'un d'eux toujours en observation, est porteur, actuellement, au niveau du scrotum, d'une tumeur kystique ayant le volume d'une petite orange.

Nous noterons encore que l'examen histologique a révélé chez une femelle une dégénérescence de l'ovaire avec, peut-être, processus tumoral. Voici l'exposé qui nous en a été fait par le Docteur NOEL, au laboratoire d'histologie de la Faculté.

« Le parenchyme ovarien n'existe pratiquement
« plus, sauf tout à fait en surface où il constitue une
« enveloppe très mince au sein de laquelle on trouve

« des follicules aux différents stades d'évolution. Tout
« le reste de la pièce est formé par une nappe conti-
« nue de cellules lutéiniques, englobant dans sa masse
« les vaisseaux et quelques trabécules de stroma ova-
« rien. Il s'agit là, à mon avis, bien qu'il n'y ait point
« d'atypie cellulaire très marquée, d'une formation
« tumorale ayant envahi la totalité de l'ovaire. »

Nous nous contenterons de souligner ces faits en
faisant la remarque suivante : Les Hybrides sont infé-
conds.

L'anaphylaxie provoquée par inoculation sous-cuta-
née est-elle héréditaire ou, au contraire, les petits de
femelles très sensibilisées, ne sont-ils plus capables de
réagir positivement aux injections locales de sérum ?
Sont-ils immunisés ?

La seule femelle dont nous avons pu utiliser les
petits a été la lapine n° 30 qui, on s'en souvient, a reçu
8 injections de sérum sans jamais faire le phénomène
d'ARTHUS, ces injections ayant été faites pendant sa
gestation. Les petits sur lesquels on put expérimenter
3 ou 4 mois plus tard firent tous le phénomène d'AR-
THUS avec les mêmes caractères et dans les mêmes
conditions que tous les lapins traités antérieurement.

La réaction aurait-elle été différente si la lapine
avait été fortement imprégnée par l'albumine hétéro-
gène et avait fait un phénomène d'ARTHUS avant son
entrée en gestation ?

5^o — Dans la production des réactions, c'est moins le nombre des injections que l'intervalle de temps entre deux injections successives qui intervient

Ce sont beaucoup moins les doses de sérum inoculées et le grand nombre d'inoculations faites que l'intervalle de temps entre ces injections successives qui compte dans la précocité d'apparition des différentes manifestations anaphylactiques et dans le degré de leur gravité.

C'est ainsi qu'on peut traiter deux animaux par la méthode des injections rapprochées répétées en faisant à l'un 1/2 cc. de sérum de cheval et à l'autre 8 à 10 cc. chaque fois, les résultats n'en différeront pas ; car en effet ils ne sont pas dûs à une accumulation du sérum dans l'organisme. De même on peut avoir, après trois injections, des accidents plus graves qu'après 10 ou même 20 injections. Tout dépend de l'intervalle de temps laissé entre deux inoculations successives.

Pour que la deuxième injection soit agissante, nous voulons dire pour qu'elle donne une réaction locale, il faut qu'elle soit faite quand le sang manifeste son pouvoir précipitant, lequel apparaît généralement vers le onzième jour et persiste des temps très variables suivant les animaux. Faite avant cette période, elle s'ajoute simplement à la première et faite très tard, bien après la disparition du pouvoir précipitant, elle est beaucoup moins grave et renouvelle simplement l'action de la première injection. En effet, dans ces conditions, le pouvoir précipitant réapparaît. On

conçoit qu'une troisième injection suivant encore l'intervalle de temps auquel elle sera pratiquée à partir de la deuxième injection, pourra soit renouveler cette deuxième injection, c'est-à-dire refaire apparaître le pouvoir précipitant disparu, soit renforcer cette deuxième injection, c'est-à-dire permettre au sérum d'avoir un pouvoir précipitant beaucoup plus intense. On observe un accident plus ou moins grave suivant le temps où a été faite cette troisième injection.

Les inoculations successives entretiennent donc fatalement le pouvoir précipitant, mais on comprend maintenant qu'elles le renforcent plus ou moins. Et il n'est pas besoin d'une longue préparation pour avoir un lapin à sérum très précipitant.

C'est le cas du lapin N° 35, chez lequel trois injections de sérum de cheval sont pratiquées à intervalle de 12 jours et qui fait une réaction locale importante dès la deuxième et une eschare grave à la troisième inoculation.

C'est encore le cas du lapin N° 14-31 qui fait une eschare très grave après la troisième injection, puis un début de cachexie après la quatrième. Il ne reçoit que 6 injections en tout et présente une curieuse tumeur du maxillaire accompagnée d'une cachexie progressive fatale, alors que de nombreux autres animaux ont pu recevoir 12, 15 ou même 20 injections sans accidents très graves autres que des eschares répétées et de dimensions moyennes, variant de la surface d'une pièce de 2 francs à celle d'une paume de main, en même temps que l'état général paraissait se maintenir.

Naturellement, chez les deux lapins précités, le sérum s'est montré très fortement précipitant.

Nous rappelons que l'importance de l'intervalle de temps entre les injections avait été observée par VON PIRQUET et SCHICK.

Nous reprenons ici les résultats rapportés par LEMAIRE et d'après lesquels ses lapins n'ont pas fait d'accidents locaux, mais sont tous morts rapidement cachectiques, en faisant remarquer que les auteurs ont employé, du sérum antidiphthérique. Nous restons persuadés que le complexe sérum étranger + toxine microbienne, est bien différent du sérum de cheval normal. Bien que, chimiquement, il n'y ait aucune possibilité de vérifier cette assertion, biologiquement il est bien évident que sérum normal et sérum anti-toxique sont deux albumines différentes. Ce point ne nous paraît pas discutable.

Dans le but de voir quelles seraient les modifications apportées dans nos résultats si nous rapprochions beaucoup les injections, nous avons traité deux animaux par la méthode des injections toutes les 48 heures et un par la méthode des injections toutes les 24 heures.

Si on consulte les observations, on peut voir que le lapin N° 18-28 inoculé avec 2 cc. de sérum de cheval toutes les 48 heures, fait un premier accident local léger après la quatrième injection, un deuxième accident persistant après la 5^e et supporte en tout 8 injections sans faire d'eschare, mais la croissance est arrêtée, le poids reste stationnaire, il y a début de cachexie rapide et l'animal meurt brusquement 16 jours

après le début du traitement. Donc au moment où, théoriquement, les précipitines apparaissent dans le sérum, c'est-à-dire du 10^e au 12^e jour, nous avons eu le premier accident persistant (5^e injection). Les 6^e et 7^e injections donnèrent des placards indurés avec coloration rouge vif, puis rouge foncé de la peau, mais au lieu d'évoluer vers l'eschare disparurent brusquement. Quant à la huitième injection faite la veille de la mort, elle ne donna lieu à aucune réaction locale (Voir paragraphe XI, « Influence sur l'état général »).

Le lapin n° 20, traité dans les mêmes conditions, fait une eschare après la 6^e injection, c'est-à-dire 11 jours après le début du traitement, donc au moment de l'apparition des précipitines. Chacune des autres injections donnera des abcès caséux (1) ou des infiltrations en même temps que la croissance de l'animal sera interrompue et que s'installera une cachexie progressive. L'animal étant dans un état précaire, on interrompit le traitement après la 14^e injection. Il présentait une curieuse lésion cutanée peut-être liée à la cachexie. 36 jours après le début du traitement, le lapin était mort.

Cette méthode d'injections rapprochées toutes les 48 heures paraît très nocive. Le sérum du lapin n° 20 fut toujours trouvé très précipitant, à partir de l'ap-

(1) Nous disons une fois pour toutes que le terme : *abcès caséux* ne préjuge en rien de la nature microbienne ou autre de ces formations, mais suivant le sens étymologique donné par le dictionnaire nous voulons simplement dire qu'il s'agit de substances plus ou moins analogues à du fromage.

parition de l'eschare. Celui de l'autre animal n'a pas été examiné.

Pourquoi cette gravité singulière dans ces deux essais ? Il faudrait multiplier les expériences.

Au contraire, si on fait les injections toutes les 24 heures, l'animal les tolère remarquablement. C'est ainsi que le lapin n° 24 reçut pendant 50 jours consécutifs 50 injections sous-cutanées de 1 cc. de sérum de cheval. Il fit un premier accident local le 4^e jour sous la forme d'un placard dur persistant, puis il présenta de nouveaux placards de plus en plus importants à chaque injection, jusqu'à la 12^e qui, elle, donna une minuscule eschare. Ici encore nous voyons que cet accident plus grave semble coïncider avec l'apparition d'un pouvoir précipitant net. Par la suite, l'animal fit d'autres placards indurés, des petits nodules et encore trois eschares plus importantes que la première après les 28^e, 35^e et 36^e injections. Le poids ne monta que très lentement mais il n'y eut jamais arrêt absolu de la croissance et l'animal ne fit pas de cachexie.

Signalons qu'au début de l'essai, il portait sur le dos un petit abcès consécutif, très probablement, à une plaie septique accidentelle (le pus de cet abcès examiné au microscope révéla la présence de bacilles longs (?) dont le diagnostic resta indéterminé).

Durant tout le traitement, cet abcès augmenta beaucoup de volume et s'ulcéra formant un point ulcéré d'épaisses productions cornées concentriques. Ayant été cureté, il se reproduisit avec les mêmes caractères et, par la suite, lorsque le traitement fut interrompu, il diminua rapidement de volume en même temps que

L'ancienne ulcération se limitait peu à peu. A un certain moment, alors que cet abcès était en voie de régression, une nouvelle injection isolée de sérum ayant été pratiquée, l'abcès subit nettement une nouvelle poussée.

Nous faisons malgré nous un rapprochement entre le rôle que paraît avoir joué cet abcès et la vieille méthode qui consistait à entretenir une plaie pendant le cours d'une infection, dans le but d'effectuer, en quelque sorte, un drainage des principes toxiques.

En tout cas, l'évolution de cet abcès fut nettement sous la dépendance de l'imprégnation sérique. La peau, à son niveau, était toujours rouge et chaude, surtout quelques heures après les injections.

Après l'interruption du traitement, en même temps que lentement diminuait cet abcès, le poids de l'animal remontait rapidement et les reliquats des nombreuses injections qui formaient dans les deux flancs deux énormes masses lobulées, accompagnées d'infiltrations *caséuses* diffuses, fondaient peu à peu. Le 22 avril, c'est-à-dire 112 jours après cette interruption, le lapin est en excellent état de santé. Son poids est de 3.355 gr. mais il présente toujours dans les deux flancs des paquets de petits nodules mous et mal délimités.

Nous regrettons de n'avoir pu répéter cet essai chez un lapin qui n'aurait présenté aucune lésion locale accidentelle intercurrente, car ainsi un doute persiste. Cependant si la méthode des injections quotidiennes permet également de sensibiliser l'animal, il paraît bien que les injections très rapprochées n'ont pas une toxicité aussi grande que celles faites à de plus grands

intervalles en particulier toutes les 48 heures. Peut-être l'animal arrive-t-il à se désensibiliser.

D'autre part, le sérum de ce lapin, examiné à plusieurs reprises, a toujours été trouvé précipitant *moyen*, malgré le grand nombre d'injections.

NICOLLE rapporte avoir pratiqué des injections sériques quotidiennes sur un lapin à la dose de 1 cc. par inoculation sous-cutanée. L'expérience dura 27 jours. Il observa un œdème qui devint persistant à partir du 6^e jour et volumineux à partir du 12^e, mais il ne vit jamais apparaître de nécroses locales. Comme on le voit, nos résultats sont différents.

6° — Les réactions observées sont-elles en relation avec la région inoculée ?

Dans sa note présentée à l'Académie en 1903, ARTHUS dit que les modifications profondes du tissu cellulaire sous-cutané et la plaque de gangrène ne se produisent qu'à la suite d'une injection pratiquée sous la peau thoracique ou ventrale et que, en particulier, l'injection faite sous la peau de l'oreille n'a produit qu'un œdème volumineux.

Dans son livre « *De l'anaphylaxie à l'immunité* », le même auteur répète encore, mais avec moins de certitude, que l'on n'obtient pas d'eschare au niveau de l'oreille « en général », dit-il cette fois. Cette proposition nous avait étonnés. Quel rôle, en effet, la topographie du revêtement cutané pouvait-elle jouer dans l'apparition des accidents locaux, et nous fîmes immé-

diatement des injections en n'importe quel point de ce revêtement cutané et, en particulier, au niveau de l'oreille.

Or, nous avons toujours obtenu les mêmes accidents locaux avec la même facilité.

Bien certainement, si l'injection est pratiquée dans une région cartilagineuse, l'eschare sera un peu différente. Lors de son élimination, il n'y aura plus ulcération mais plaie très superficielle, toujours sans caesum, le tissu cellulaire sous-cutané étant ici très réduit.

RELATIONS D'EXPÉRIENCES :

Chez le lapin n° 1685, ayant pratiqué nos injections successivement au niveau du thorax, de la nuque, des pattes postérieures ou antérieures, ou sous la peau du crâne, nous obtenons toujours des accidents analogues en ces divers points. (Voir page 131.)

Chez le lapin n° 754, nous pratiquons la huitième injection au niveau de la base de l'oreille gauche et nous obtenons une vaste eschare sèche en forme de croissant entourant, comme un demi-cercle, la base de l'oreille. La neuvième injection étant faite 19 jours après, au niveau de la base de l'oreille droite, nous avons une plaque de gangrène humide avec peau séro-sanguinolente. (Voir page 123.)

Chez le lapin n° 1757, le 26 novembre 1929, nous faisons une injection de sérum à la base de l'oreille droite (la septième chez cet animal) et nous assistons à la formation d'une double eschare sèche : une petite

plaque d'eschare sur le bord antéro-externe de la base de l'oreille, plaque qui se dirige vers l'angle du maxillaire, du même côté, et une plus grande eschare en bande transversale irrégulière allant d'une oreille à l'autre. Le 2 décembre, on fait la huitième injection à la base de l'oreille gauche ; on obtient une oreille épaissie, dure, entièrement infiltrée avec, à la base, un volumineux œdème qui envahit la région jugulaire des deux côtés, mais cet œdème diminuera très rapidement et laissera une eschare humide passant sous le menton en forme de mentonnière, de telle sorte que l'animal possèdera un véritable collier escharifié à peine interrompu au niveau de l'angle des maxillaires. Entre temps, notons que l'eschare qui rejoignait les deux oreilles sur la nuque, s'est étendue du côté du crâne et forme une curieuse étoile à quatre branches. Les eschares, comme d'habitude, évolueront très lentement, mettant plusieurs semaines pour s'éliminer. Celle de la base de l'oreille droite et celles de la nuque et de la tête ne donneront que des plaies superficielles. Autour du cou, il y aura une vaste ulcération à fond tapissé de caséum et, après cicatrisation, on aura encore deux petits abcès caséux persistants.

Chez le lapin n° 23, la sixième injection de sérum est encore faite le 12 novembre à la base de l'oreille gauche. Après 24 heures, on a une oreille rouge et violacée à consistance de carton, puis toute la moitié inférieure de cette oreille est recouverte sur la face externe d'une plaque hémorragique noirâtre qui, en même temps que l'oreille, redevient souple et d'une coloration normale, diminue en étendue, prend une forme

irrégulière fort curieuse (voir photographie page 79) et s'entoure d'une collerette blanche. Le placard épais-sit considérablement, se plisse, se rétracte très lente-ment. Il est extrêmement dur, de consistance ligneuse. Après élimination de l'eschare, il reste une plaie super-ficielle déjà presque cicatrisée. D'autre part, le 18 no-vembre, on a pratiqué la septième injection de sérum de cheval à la base de l'autre oreille. On a eu, cette fois, un volumineux œdème qui ne s'est résorbé que très lentement, en même temps qu'apparaissait, en un point voisin de la base de cette oreille, une plaque rouge foncé hémorragique transformée bientôt en une petite eschare sèche de la grandeur d'une pièce de deux francs. Une onzième injection ayant été faite sous la peau de la face externe de la jambe gauche, on obtient une grosse induration avec adhérence de la peau et du tissu cellulaire aux plans profonds. Cette induration qui est accompagnée d'une rougeur vive de la peau, intéresse tout le membre inférieur gauche et cette lé-sion donnera rapidement une plaque de gangrène hu-mide ayant environ la surface d'une pièce de deux francs, puis il se produira, dans les plans profonds, un abondant liquide œdémateux qui infiltrera toute la région, en même temps que l'eschare humide s'éten-dra, allongée dans le sens du tibia. (Voir page 143.)

Si l'on se reporte à l'observation du lapin n° 18 (voir page 79) on peut voir que le premier accident escha-rifiant est obtenu à la quatrième injection de sérum faite sur la peau du dos, au niveau des lombes. L'es-chare est de la largeur d'une paume de main.

Chez le lapin n° 99, nous avons pratiqué une injec-

tion de sérum sous la peau de l'extrémité de l'oreille droite. Nous avons obtenu une oreille toute entière infiltrée par un œdème peu abondant. La peau présentait de curieuses lésions ressemblant à un eczéma suintant : un liquide sirupeux s'écoulait sur les deux faces de l'oreille, collant les poils qui bientôt tombèrent puis, apparurent, en deux points éloignés, deux petites plaques d'eschares sèches assez rapidement éliminées. Une autre injection faite sur la nuque donne une magnifique lésion en collier.

Chez le lapin n° 27-32, enfin, nous obtenons une lésion bien plus curieuse encore. Ayant fait l'injection à la face interne de l'oreille gauche, donc dans une région très cartilagineuse, nous assistons à la formation d'une eschare dont l'élimination entraînera une perte de substance étendue de telle sorte que le lapin présentera une oreille ajourée. (Voir photographie, page 79.) La même injection avait encore donné une autre lésion beaucoup moins importante de gangrène humide à la base de cette même oreille.

Nous mentionnerons encore :

Le lapin n° 0, qui présentait, à la troisième injection de sérum, une eschare importante en collier autour du cou.

La lapine n° 43, qui fit également une eschare de l'oreille après la neuvième injection.

Et enfin, le lapin n° 35, chez lequel la quatrième injection de sérum laissa une eschare en bande partant du cou et traversant toute l'oreille longitudinalement, avec perte de substance à l'extrémité de cette dernière.

Il est donc bien établi qu'aucune région du revêtement cutané et, en particulier, l'oreille, ne font exception dans la production des accidents locaux graves. Bien entendu, la technique a toujours été la même.

La production des accidents locaux, ni le degré de gravité de ces accidents ne sont donc pas sous la dépendance de la région inoculée. Il n'en est peut-être plus de même quand il s'agit de la forme des lésions obtenues, en particulier des eschares ? Nous n'avons pas élucidé cette question et, nous basant sur ces essais, nous dirons donc que les accidents locaux du phénomène d'ARTHUS peuvent être obtenus avec la même facilité en n'importe quel point du revêtement cutané.

7° — Caractères des lésions observées

Chez les lapins anaphylactisés l'injection sous-cutanée répétée de la protéine antigène, détermine donc des œdèmes et infiltrations, des dégénérescences, des *abcès caséux* (renfermant un liquide sans odeur, crémeux, épais, qui rappelle le mastic), et enfin des lésions de gangrène cutanée humide ou sèche selon, peut-être, le degré d'anaphylaxie.

Rappelons ici que nous avons déjà dit que le degré de gravité des lésions cutanées est en raison directe de l'intensité du pouvoir précipitant du sérum.

Toutes ces lésions ont été décrites par Maurice ARTHUS et ce que nous allons dire de leur aspect macro et microscopique ne sera, en partie, qu'une confirma-

tion des observations de cet auteur, mais on y trouvera quelques faits nouveaux intéressants.

Au sujet de la lésion grave constituée par l'eschare, nous avons remarqué des degrés que l'on peut traduire ainsi que le fait NICOLLE, en disant qu'il s'agit d'une vitesse de réaction différente ; la plaque violette, l'eschare humide et l'eschare sèche n'étant que trois degrés d'une même réaction.

En effet, nous avons toujours remarqué une différence nette entre l'eschare sèche et l'eschare humide, cette dernière se manifestant chez les animaux à sérum moins précipitant. Elle peut être très étendue, mais elle s'élimine beaucoup plus rapidement et laisse généralement une plaie moins anfractueuse, souvent sans caséum, même si elle s'est formée au niveau des flancs et, en tout cas, cette ulcération se répare toujours beaucoup plus vite que celle laissée par l'eschare sèche. Cependant, celle-ci, qui met le plus souvent plusieurs semaines pour s'éliminer, peut présenter de grandes variations qui dépendent sans doute, de la région où a été faite l'inoculation.

C'est ainsi qu'une eschare sèche de l'oreille s'éliminera encore plus lentement. Ce fait est peut-être en relation avec la disposition histologique et anatomique des tissus, à moins qu'il ne s'agisse d'une question de circulation ou de leucopoïèse ; la plaie, dans ce cas, sera très superficielle et déjà presque cicatrisée quand l'eschare tombera.

Un fait nous a frappés : c'est la forme que prennent ces lésions ; le plus souvent, plus ou moins circulaires ou ovalaires, elles peuvent affecter des formes bien

différentes : autour du cou, nous avons eu de véritables colliers obtenus par une seule injection faite en un point de la nuque, et sur les oreilles de curieuses étoiles à 3 ou 4 branches. Sur le flanc, chez un animal, nous avons pu observer une vaste nécrose en lunette constituée par deux surfaces chacune de la grandeur d'une paume de main et séparées par un pont de tissu sain ayant environ un centimètre de large.

On objectera que la forme des lésions doit dépendre beaucoup de la pesanteur. Mais ceci n'est vrai qu'en partie : faisant une injection au niveau des flancs à la partie supérieure, nous avons en effet toujours observé la lésion un peu plus bas, quelquefois tout à fait dans la région abdominale, quelquefois partant du point inoculé et entourant l'hémithorax correspondant d'un véritable demi-cerble. Donc, visiblement, comme si le sérum, au lieu de se résorber sur place, s'était écoulé vers le bas. Mais ceci ne suffit pas à nous expliquer la forme des lésions, en particulier de celles de l'oreille où, par exemple, faisant une inoculation au niveau de la base, il en résulte, au contraire, une eschare bizarrement festonnée qui remonte plus ou moins vers l'extrémité supérieure de l'oreille. (Celle-ci étant restée droite pendant toute l'évolution de la lésion gangréneuse.)

* La topographie des téguments intervient-elle donc dans la forme des lésions ? Faut-il incriminer la distribution vasculaire, lymphatique ou nerveuse ? Ce sont les deux premières qui, logiquement, paraissent en cause. Citons l'exemple du lapin n° 23 qui, au niveau de la patte postérieure gauche, fait une lésion

allongée dans le sens du tibia, donc des vaisseaux et des nerfs.

Signalons qu'après une eschare de l'oreille, chez un animal, nous avons pu constater par transparence la disparition absolue de tout le réseau artériel et veineux à ce niveau ; seuls persistaient les vaisseaux marginaux sur les bords de l'oreille qui n'avaient pas été touchés par la nécrose cutanée.

Quant à la dimension de ces eschares, nous l'avons vue varier de celle d'une lentille ou d'une pièce de 50 centimes, à celle de deux paumes de main. La plus ou moins grande étendue de ces gangrènes signe le degré de gravité de la réaction anaphylactique et paraît directement en rapport avec l'intensité du pouvoir précipitant du sérum.

NICOLLE distingue les toxines à eschare sèche et les toxines à eschare humide. Par exemple, la ricine, l'abrine, la crotine et le poison diphtérique qui tuent toujours les animaux, engendreraient des eschares sèches, tandis que les venins de vipéridés et de colubridés et divers poisons microbiens qui ne tuent pas toujours, engendreraient des eschares humides. Si la dose de poison est très faible, toujours suivant cet auteur, l'eschare humide peut être remplacée par ce qu'il appelle le type « V », c'est-à-dire une simple tache violette.

(Nous ne saurions épouser les vues des auteurs concernant la pathogénie de ces accidents.)

Mais nous trouvons intéressant de noter que ces lésions, déterminées par des poisons très divers, « toxines solubles, toxines solides », venins, toxines végéta-

les, etc...», nous les avons toutes observées après de simples injections de la même albumine : ici le sérum de cheval normal.

Et nous ne pensons pas que leur caractère ou leur aspect et dimensions soient déterminés par la quantité de poison administrée, au moins dans une certaine mesure, mais qu'ils dépendent surtout de la plus ou moins grande modification chimique que cette albumine a pu apporter au sérum de l'animal et qui se traduit par le plus ou moins grand pouvoir précipitant de ce sérum.

Voici ce que nous avons observé après une injection à processus escharifiant :

24 heures après l'injection, l'aspect macroscopique de la région est très modifié. Il consiste en une masse molle, diffuse, de volume variable, au niveau de laquelle la peau est rouge vif. Dans les heures qui suivent, la coloration se modifie. Il se forme en un point une plaque plus ou moins ovale, hémorragique, de couleur rouge foncé, qui s'étend concentriquement et s'entoure d'un bourrelet que l'on apprécie d'abord par la palpation. Puis cette plaque est souvent bordée par une collerette blanche plus ou moins sinueuse. Mais celle-ci peut faire défaut. Le troisième jour, la plaque centrale est violacée, puis devient noirâtre en même temps qu'elle s'épaissit et durcit, se plisse et se rétracte, tirant sur les tissus voisins qui sont légèrement œdématisés. La masse profonde, molle, qui constitue la région à peau rouge ou bien a disparu, ou bien s'est limitée nettement, formant un nodule ou un placard de consistance assez dure.

Ceci est la réaction que nous avons constatée le plus souvent et qui aboutit à l'eschare sèche. Mais quand on doit avoir une gangrène humide, les modifications sont plus rapides et différentes : le deuxième jour déjà, la peau est violacée en un point et donne, au toucher, une sensation de velours. Cette plaque violette présente, par la suite, quelques points hémorragiques et devient nettement humide, mais ne forme jamais le placard noir et plissé de la lésion précédente.

L'eschare une fois formée s'élimine lentement, surtout si c'est une eschare sèche et surtout si elle s'est formée dans une région ne renfermant que peu de tissu cellulaire sous-cutané (région cartilagineuse de l'oreille). Elle peut commencer à se détacher sur un de ses bords au bout de 8 à 10 jours, mais il est possible qu'elle ne soit pas encore éliminée après 2 mois.

L'eschare étant éliminée, il persiste une ulcération anfractueuse à fond tapissé de caséum. Dans le cas particulier d'une région cartilagineuse on a seulement une plaie très superficielle et rapidement cicatrisée.

L'ulcération qui succède à une eschare sèche se répare moins vite que celle d'une eschare humide.

La masse *caséuse* qui occupe le fond de l'ulcération est molle, blanchâtre, légèrement jaune et ne répand pas d'odeur spéciale.

M. NOEL qui a examiné histologiquement un nodule caséiforme, nous a communiqué les résultats suivants :

« Ces fragments sont constitués par du tissu fibreux
« dense fasciculé ménageant des espaces libres, sor-
« tes de géoles (voir figure 1) au sein desquel-
« les existent des cellules conjonctives à proto-

« plasma légèrement acidophile, voisinant avec des
« leucocytes polynucléaires éosinophiles et des lym-
« phocytes.

« Ailleurs, au fur et à mesure que l'on se rapproche
« de la partie la plus interne du fragment, ces géodes
« augmentent en nombre. Le tissu fibro-conjonctif ap-
« paraît un peu comme un réseau à mailles épaisses.
« Les espaces libres sont remplis par des cellules con-
« jonctives criblées de petites vacuoles plus ou moins
« arrondies donnant au protoplasma un aspect spon-
« gieux.

« Le noyau occupe, en général, la partie moyenne
« de la cellule. L'aspect offert est celui d'une cellule
« conjonctive qui se charge de graisse ; il rappelle
« ce que l'on voit dans la cytotéatonecrose.

« Tout à fait en bordure du fragment (voir figure
« 2) du côté interne, le tissu fibro-conjonctif
« a pratiquement disparu, et il n'existe plus que
« les éléments décrits ci-dessus. Ceux-ci, libérés de
« toute connexion, apparaissent arrondis à noyau cen-
« tral avec un protoplasme bourré de petites vési-
« cules analogues à celles rencontrées dans les spon-
« giocytes de la cortico-surrénale. »

Maurice ARTHUS, qui a étudié de très près les alté-
rations microscopiques de la peau, produites par cette
lésion escharifiante, les décrit ainsi :

« 24 heures après l'injection, l'aspect macroscopique
« de la région n'est pas modifié profondément. A la
« coupe, les plans profonds semblent épaissis, mais
« ne laissent transsuder aucune sérosité. L'examen
« microscopique dénote quelques altérations de l'épi-

« derme. La couche cornée reste adhérente au stratum lucidum ; quelques cellules de la couche de Malpighi sont augmentées de volume, mais on n'y voit ni vacuoles, ni modifications du réseau de Chromatine. Le derme est infiltré dans sa totalité par un exsudat contenant quelques rares polynucléaires. Les fibres conjonctives semblent doublées de volume. Le réseau des fibres élastiques est distendu par l'exsudat. Les glandes cutanées ont un cul de sac dilaté ou une lumière envahie par les leucocytes. Les vésicules adipeuses des couches profondes du derme sont augmentées de volume. Les vaisseaux restent perméables. Le tissu cellulaire sous-cutané subit les mêmes modifications que le derme.

« 48 heures après l'injection l'aspect macroscopique a changé : les tissus sont oedématisés : une plaque de sphacèle dont la couleur primitivement rougeâtre va disparaître peu à peu et devenir blanche, est bordée par une collerette violacée et sinueuse. Celle-ci s'étend concentriquement et atteint le troisième jour des limites définitives qui varient de l'étendue d'une pièce de 5 francs à celle de la paume de la main. Au microscope, on constate que l'infiltration profonde a gagné les couches superficielles. Il se forme entre les couches cornées et le stratum lucidum un plan de clivage occupé par un exsudat riche en globules blancs. Les cellules de l'assise génératrice sont augmentées de volume et quelques vacuoles se montrent à leur intérieur. Quelques globules blancs et de rares globules rouges se rencontrent dans les différents plans de l'épiderme entre les

« cellules. Le derme est complètement envahi par un
« exsudat dont l'abondance tend à dissocier les tissus
« et à comprimer les vaisseaux. Ceux-ci sont totale-
« ment remplis de globules. Autour de certains d'entre
« eux on rencontre de vastes traînées d'hématies ré-
« pandues entre les éléments du derme jusque dans
« sa couche la plus profonde. On ne distingue plus de
« vraies fibres conjonctives, mais des masses homogè-
« nes ayant mêmes réactions colorantes semblent en
« présenter les produits de transformation. Les cel-
« lules adipeuses ont éclaté, déversant leur graisse
« sous forme de plaques diffluentes. L'ordonnance nor-
« male des tissus n'est plus reconnaissable. Les cellu-
« les des acini glandulaires sont en partie tombées
« dans la lumière de la glande. Cette extravasation
« sanguine dissocie jusqu'aux couches les plus pro-
« fondes du derme et du tissu cellulaire sous-cutané et
« confine même au muscle. La limite entre le tissu
« sain et le tissu pathologique est très nette. Là où
« l'extravasation s'arrête brusquement, les tissus ré-
« cupèrent leur aspect normal.

« Dans les 4 à 5 jours qui suivent, macroscopique-
« ment les choses restent dans cet état, l'eschare tom-
« bée, soit au bout de 9 à 10 jours après l'injection, on
« a sous les yeux une vraie masse caséuse qui occupe
« le fond de l'ulcération. Elle est molle, blanche, légè-
« rement jaunâtre et au microscope on y décèle des
« cristaux d'acide gras perdus dans une masse amor-
« phe où ressortent seulement quelques leucocytes
« polynucléaires déformés.

« A ce stade comme au précédent, aucun procédé

« d'examen n'a montré de forme microbienne. Il s'agit
« donc d'une nécrose aseptique qui frappe d'abord les
« éléments conjonctifs et vasculaires, puis l'épiderme.
« Les bouillons de culture d'un usage courant en mi-
« crobiologie, additionnés d'un fragment de la masse
« caséuse prélevé aseptiquement dans la profondeur,
« sont d'ailleurs restés absolument stériles. »

Reprenant nos observations concernant les lésions cutanées et sous-cutanées, nous dirons donc : un degré au-dessous de l'eschare sèche, on a l'eschare humide ; un degré au-dessous de l'eschare humide, on a la plaque violette. Celle-ci apparaît le deuxième ou le troisième jour, faisant suite à un œdème avec rougeur de la peau et persiste peu de temps, ne laissant plus, au bout de 8 jours, aucune trace visible extérieurement.

Quant aux autres lésions locales observées (nodules et *abcès caséux*, infiltrations diverses), elles nous paraissent bien être un degré encore au-dessous de la plaque violette, à moins que leur formation dépende de la profondeur à laquelle a été faite l'injection qui peut être hypo-dermique ou intra-dermique. Cependant, nous avons observé aussi des nodules tout à fait superficiels.

Quoiqu'il en soit, les animaux font, à certains moments, soit avant l'eschare si les injections sont très rapprochées, soit après avoir eu plusieurs eschares si les injections sont espacées des œdèmes qui ne se résorbent plus et constituent des masses diffuses infiltrant toute la paroi abdominale. Certaines de ces masses se délimitent et forment des nodules d'abord mous

puis fluctuants, donnant tout à fait l'impression d'un abcès banal, puis enfin deviennent très durs ; à tel point qu'on serait tenté, à la palpation, de croire qu'il s'agit d'une tumeur, alors qu'en réalité il n'y a qu'une masse pseudo-purulente plus ou moins épaisse. Au niveau de ces *abcès caséux*, la peau est toujours normale. On n'observe jamais ni rougeur, ni chaleur. A mesure que l'imprégnation sérique continue, ces abcès augmentent de volume. Quand le traitement cesse, leur évolution paraît arrêtée. Mais ils persistent indéfiniment. Si on les extirpe, ils ne se reproduisent pas à moins que les injections de sérum ne soient continuées. Ces nodules ont, au début, le volume d'une noisette ou d'une noix, mais ils grossissent rapidement, atteignent le volume d'une grosse orange. Certains pesaient plus de 100 grammes. Quand on procède à l'extirpation, on se trouve généralement en présence d'une masse arrondie, bien limitée, très mobile, qui glisse parfaitement sur les plans superficiels. On a l'impression de procéder à l'énucléation d'un kyste sébacé. Au niveau de l'abdomen, nous avons trouvé ces kystes entre deux aponévroses reposant sur les grands droits. Mais les organes voisins sont toujours intacts ; il n'y a ni infiltration, ni inflammation. Quelquefois, à la palpation, avant incision de la peau, on a une sensation d'adhérences aux plans profonds, l'impression qu'un pédicule attache le nodule aux tissus profonds. En réalité, il s'agit de deux kystes reliés entre eux par un cordon et dont l'un est situé sur un plan différent de l'autre. Quelquefois, on a ainsi une chaîne, un véritable chapelet de petits nodules. A l'ouverture de ces

kystes, on voit qu'ils renferment une masse caséuse très homogène, sans grumeau, sans liquide, ayant la consistance d'un mastic épais, très liée, masse blanche très légèrement jaunâtre et inodore, analogue au caséum qui tapisse les ulcérations laissées par les eschares. Si on procède à l'incision du nodule à son stade de début, alors qu'il est fluctuant, on trouve à l'intérieur un pseudo-pus analogue, mais moins épais, moins solide, ayant l'aspect d'un liquide crémeux.

Il est arrivé que ces nodules étant fistulisés, se soient infectés ; le pus alors répand une odeur nauséabonde. Mais en général, il reste constamment stérile et nous avons même fait cette remarque que lorsqu'un animal est porteur d'une vaste ulcération à fond tapissé de caséum, même si celle-ci se trouve sous le ventre, au contact de la litière, il ne se produit pas d'infection ; le pseudo-pus reste inodore et stérile. Il faut, semble-t-il, d'autres conditions pour réaliser cette dernière. Nous l'avons vue se produire dans des nodules situés sur le dos et des nodules fermés qui se sont alors ouverts, ulcérés, répandant une odeur sui-généris absolument infecte. En somme, il s'agit d'une sorte de putréfaction qui semble se produire indépendamment des agents extérieurs, et survenir à la suite d'une modification humorale intérieure de l'organisme considéré. Ainsi, les animaux chez lesquels nous l'avons constatée étaient très cachectiques (N° 0 et 43 et firent, par la suite, au niveau de ces nodules infectés, des formations volumineuses à multiples ulcérations et productions cornées concentriques qui présentaient tout à fait l'aspect extérieur d'une tumeur maligne.

Nous avons naturellement procédé très souvent à l'examen microscopique de ce pseudo-pus, sans jamais y déceler aucune forme microbienne. Nous avons semencé cette masse caséuse ; les bouillons de culture sont toujours restés stériles. Un lapin inoculé avec ce pseudo pus ne fit aucun accident infectieux. Un autre, greffé avec un fragment de la capsule qui constitue l'enveloppe de ces nodules, ne fit pas non plus d'infection et la greffe fut éliminée au même titre qu'un corps étranger.

Le pseudo pus crémeux constituant ces masses caséuses peut, au lieu de se limiter en des nodules bien définis, s'infiltrer dans les tissus et former ainsi des nappes très étendues. C'est par exemple ce qui fut observé chez le lapin B dont toute la paroi abdominale et thoracique baignait véritablement dans ce caséum épais.

Les nodules décrits ci-dessus apparaissent au point d'inoculation, après certaines injections ; mais nous en avons vu qui se manifestaient en des points éloignés et quelquefois fort longtemps après la cessation d'un traitement au sérum. Chez le lapin N° 99, deux de ces nodules ayant le volume d'une petite orange apparurent spontanément au niveau de l'hémithorax supérieur gauche et s'ulcérèrent, donnant, par la suite, de curieuses productions cornées concentriques. Ce lapin présenta aussi, spontanément en des points où n'avaient pas été faites d'inoculations sériques au niveau des deux crêtes iliaques) deux autres nodules beaucoup plus petits (volume d'une noix environ) et qui restèrent fermés. Ces formations apparurent 45

jours après la cessation du traitement au sérum qui avait donné le phénomène d'ARTHUS classique. L'animal avait reçu 4 injections seulement.

Les inoculations antigéniques étant reprises, on vit alors ces abcès augmenter beaucoup de volume.

Ce même animal présenta encore une curieuse lésion constituée par deux eschares ovalaires symétriques au niveau des deux tarse. Ces nécroses ont été signalées par LEMAIRE, dans sa thèse, chez des lapins traités par le sérum antidiphthérique et rapprochées par les auteurs des lésions constatées par PFEIFFER (*Wien. Klin. woch* 1905, n° 18) qui les obtient en injectant de l'alcool dans le nerf sciatique, ce qui fait penser à l'expérimentateur qu'il s'agit peut-être d'une névrite de ce nerf (?).

Chez notre lapin N° 99, elles apparurent spontanément, en même temps que les abcès déjà mentionnés et laissèrent deux ulcérations tapissées de caséum. L'une d'elles se cicatrisa lentement, l'autre forma, après fermeture de la plaie cutanée, un petit nodule qui grossit et gêna la marche, puis bientôt ce nodule prit des proportions importantes et envahit la patte postérieure correspondante, donnant une tuméfaction péri-articulaire, entraînant l'impotence complète du membre postérieur droit.

Cette nécrose des deux tarse a été observée chez d'autres animaux soumis aux injections répétées de sérum et nous pensons qu'il s'agit d'un trouble trophique qui s'est manifesté au niveau d'un point d'appui. En effet, ayant un lapin anaphylactisé qui présentait une contracture d'un membre postérieur, il se forma

une nécrose cutanée semblable au niveau des nouveaux points d'appui déterminés par l'attitude vicieuse du membre.

Quant aux abcès spontanés, ils nous ont paru se montrer en des points anciennement traumatisés (?)

Des expériences sont en cours pour vérifier cette assertion.

Nous eûmes également l'occasion d'assister à l'évolution d'une formation encore bien curieuse : il s'agit ici d'un abcès caséeux, spontané, qui se manifesta de telle façon que pendant longtemps nous fûmes très intrigués, croyant avoir affaire à une tumeur du maxillaire supérieur :

Chez un lapin sensibilisé par 4 injections et à sérum très précipitant, nous vîmes apparaître, au niveau de l'angle interne de l'œil, une petite grosseur, en même temps qu'il s'écoulait de cet œil un liquide blanchâtre; puis dans les jours suivants, cette formation augmenta beaucoup, ayant successivement le volume d'une noix, d'un œuf de poule, puis d'une petite orange de forme un peu allongée. La sécrétion de l'œil s'était rapidement tarie et nous avions pu nous rendre compte que les voies lacrymales n'étaient pas intéressées. D'autre part, cette tumeur au niveau de laquelle la peau était restée de couleur normale, et mobile sur les plans profonds, paraissait adhérente au maxillaire supérieur et sa consistance était telle que nous étions persuadés qu'il s'agissait d'une tumeur de nature osseuse. L'animal porteur de cette néo-formation atteignit un degré de cachexie incroyable.

A la fin, la sécrétion au niveau de l'œil reparut (les

paupières restèrent collées) puis elle envahit les cornets, rendant la respiration nasale extrêmement pénible. L'animal pouvant à peine respirer, dans un état de misère physiologique considérable, essaie quand même de manger. Il ne présente pas d'anorexie à aucun moment et 23 jours après le début de cette affection, la mort étant imminente, il est sacrifié par saignée carotidienne.

L'autopsie nous révèle que cette tumeur n'est simplement qu'un nodule *caséux* analogue à tous ceux déjà observés, mais sous périostique. En effet, en s'étendant l'abcès avait soulevé le périoste du maxillaire supérieur et faisait ainsi croire à une tumeur d'origine osseuse. Quant à l'œil, il baignait dans le pus mastique de l'abcès (?) et présentait une lésion bizarre coupant le globe oculaire en deux, longitudinalement et ressemblant à une kératite intersticielle, mais les voies lacrymales ne présentaient aucune lésion.

D'autre part, on nota que les dents, au niveau du maxillaire supérieur, dans la moitié correspondant au côté de la tumeur, étaient très cariées.

Nous n'avons pas disséqué la pièce en question, voulant la conserver intacte pour l'envoyer au laboratoire d'histologie. (Voir photo, page 79).

Des coupes pratiquées au niveau de cette masse et examinées par M. NOEL, ont montré qu'il s'agissait d'une « nappe fibro-conjonctive contenant quelques débris osseux en voie de disparition. Cette nappe est plus ou moins dense suivant les points, infiltrée assez discrètement d'éléments réactionnels parmi lesquels prédominent les polynucléaires éosinophi-

« les. Il existe aussi des lymphocytes, quelques poly-
« nucléaires neutrophiles rares et des cellules con-
« jonctives mobilisées assez abondantes. Cette nappe
« conjonctive est creusée d'énormes cavités remplies
« par des cellules à noyau picnotique pour la plupart
« et paraissant en voie de dégénérescence autolytique.

« Ces éléments sont difficiles à identifier. On y re-
« connaît cependant quelques cellules à granulations
« éosinophiles éparses au sein de la masse. On voit
« aussi des noyaux incurvés ayant pu appartenir à
« des polynucléaires neutrophiles. On voit encore de
« très nombreux noyaux de forme arrondie, de taille
« variable, entourés d'un corps cellulaire fusionné
« avec les corps cellulaires des éléments voisins et
« qu'il est impossible d'identifier.

« Il s'agit en somme d'un magma cellulaire en voie
« d'autolyse. En bordure de ces cavités, le tissu con-
« jonctif s'oriente en lamelles concentriques qui ap-
« paraissent littéralement bourrés de polynucléaires
« à granulations éosinophiles.

L'examen de cette même tumeur à la polarisation
a montré des cristaux d'éther de la cholestérine.

Quand on pratique des inoculations intra-muscu-
laires, on obtient également l'eschare cutanée, mais la
nécrose paraît atteindre les plans profonds et l'ulcé-
ration persistante après l'élimination de l'eschare est
très anfractueuse tapissée de matière caséuse, comme
d'habitude. Chez un de nos lapins, cette ulcération a
paru détruire tout le muscle jusqu'à l'os et s'est mon-
trée rebelle à toute cicatrisation pendant plusieurs
mois. La guérison enfin obtenue, il persista une cica-
trice déprimée avec importante perte de substance,

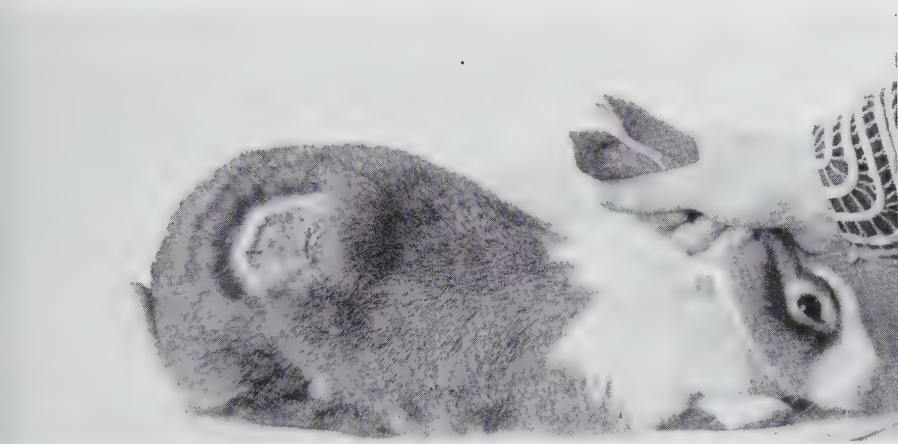
Les cicatrices laissées par les eschares habituelles forment une surface de peau blanche, décolorée et qui reste glabre pendant fort longtemps.

Chez un lapin traité par injections quotidiennes, nous avons pu observer toute une série de modifications de la peau légères, mais cependant nettes et qui semblaient témoigner d'une mauvaise nutrition des tissus, de troubles trophiques. C'est ainsi qu'après une injection qui laissait un petit placard induré, la peau à ce niveau, tout en restant de coloration normale, perdait un peu de sa souplesse, puis devenait écailleuse et desquamait. Cette observation a été faite plusieurs fois.

Chez un autre lapin, nous avons eu, au niveau de l'extrémité de l'oreille, des lésions analogues à celles d'un eczéma suintant et en deux points apparurent deux petites formations verruqueuses.

Enfin chez le lapin N° 20 traité par injections toutes les 48 heures, alors qu'il présentait un début de cachexie, notre attention fut attirée par une lésion située au niveau du menton et qui débuta par la chute des poils ; ceux-ci se détachaient par petits groupes et laissaient en dessous une peau qui paraissait normale. Bientôt apparut une sialorrhée continue ; le liquide bave était légèrement sirupeux ressemblant à du sérum et, coulant sous le menton, il agglutinait les poils entre eux et irritait l'épiderme. Cette lésion s'étendit bientôt jusqu'au sternum et la peau sur laquelle s'écoulait la bave de l'animal se recouvrit de croûtes et s'irrita. Mais l'évolution de cette lésion fut vite interrompue par la mort du lapin qui était très cachectique.

Nous avons cru intéressant de publier ici quelques documents iconographiques concernant les lésions que nous venons de décrire. On trouvera également deux microphotographies se rapportant au magma qui constitue les nodules et tumeurs du phénomène d'ARTHUS :



Importante eschare obtenue chez un jeune lapin après trois injections intra-musculaires de sérum de cheval normal.



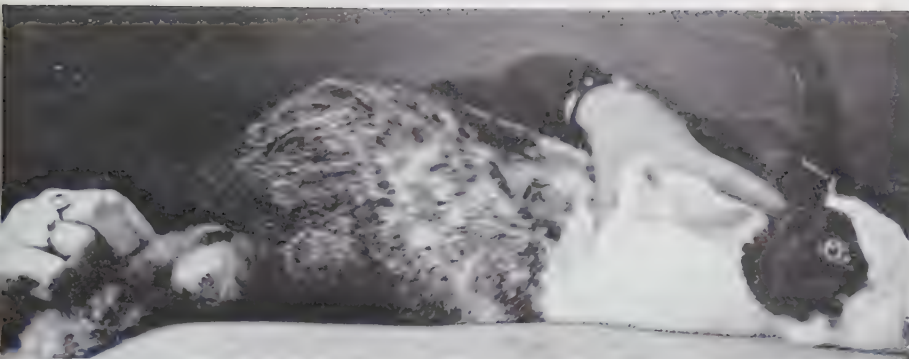
Lapin n° 1.757. — Importante eschare en forme d'étoile s'étendant sur la nuque, la peau de la base du crâne et les deux oreilles.



Lapin n° 27-32. — Large perte de substance laissée par une injection escharifiante faite au niveau de l'oreille.



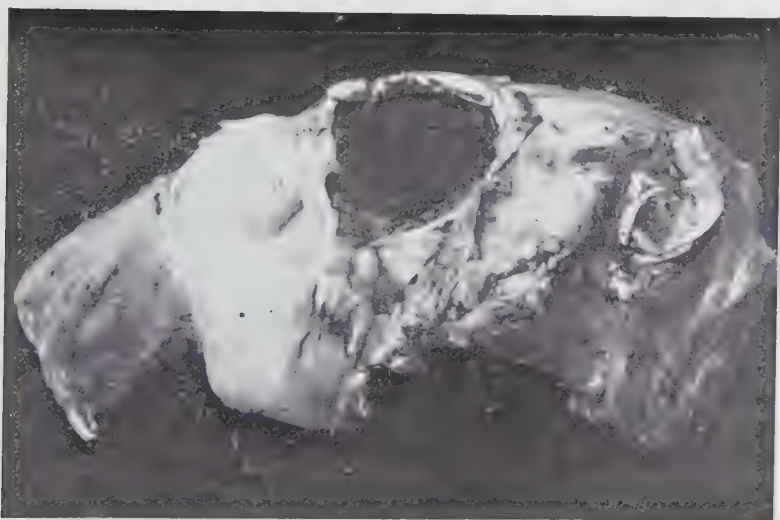
Lapin n° 23. — Nécrose étendue de l'oreille,



Lapin n° 99. — Tumeur spontanée due à l'imprégnation sérique et obtenue à distance des points d'inoculation.



Eschares multiples de l'oreille et du cou obtenues chez un lapin après une inoculation au sérum de cheval faite au niveau de la nuque.



Lapin n° 14-31. — Tumeur spontanée apparue au niveau du maxillaire supérieur chez un lapin sensibilisé au sérum de cheval et en état de cachexie.

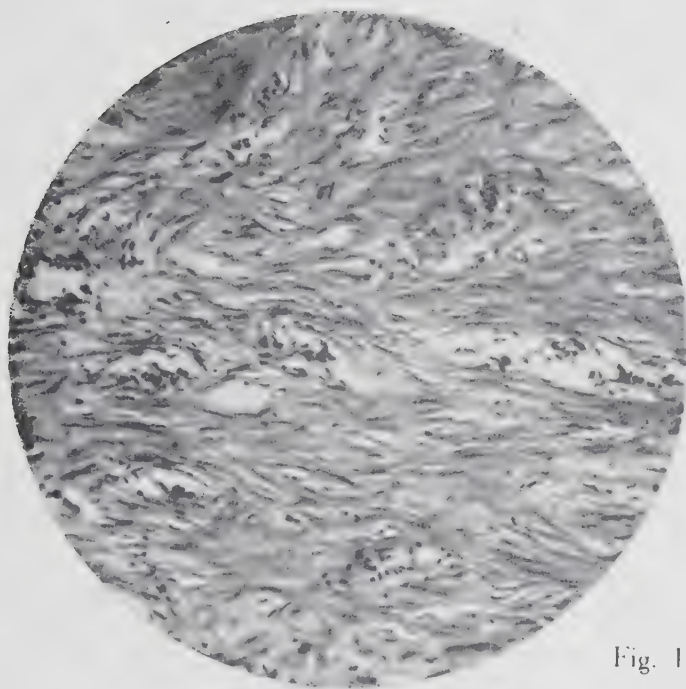


Fig. 1

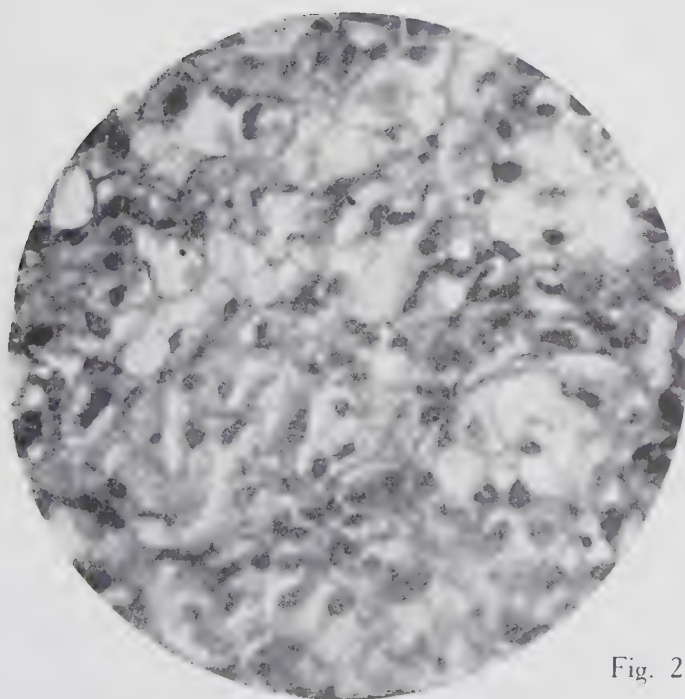


Fig. 2

Nous venons de constater sur un animal qui est encore en observation, une lésion de la peau analogue à celle qui vient d'être décrite et qui est caractérisée par une zone de peau glabre recouverte, çà et là, de petites croûtes jaunâtres et intéressant le bord postérieur de la patte postérieure gauche. C'est en somme une sorte de pelade allant du périnée postérieur au talon. Il semble bien que ce soit le trajet du sciatique qui est intéressé. Citons ici l'expérience de YAMANOUCI :

« Lorsqu'on imprègne avec du sérum d'une espèce étrangère un segment de serf mis à nu, l'excitabilité n'est aucunement modifiée; mais lorsque l'animal a été préparé un certain temps auparavant avec le sérum de cette même espèce étrangère, l'imprégnation du nerf avec le même sérum produit d'une façon constante l'abaissement de l'excitabilité. »

Et l'auteur conclut que chez un animal préparé avec le sérum d'une espèce étrangère, le système nerveux éprouve une modification telle que, au contact du même sérum et de ce *sérum seulement*, l'excitabilité des nerfs est abaissée.

8° — Les manifestations locales de l'anaphylaxie sont-elles spécifiques chez le lapin ?

Nos expériences sur ce point ont été peu nombreuses mais elles paraissent bien prouver qu'il y a spécificité rigoureuse.

C'est ainsi qu'ayant inoculé des lapins au moyen d'injections d'ovalbumine puis au moyen d'injections

de sérum, ces deux antigènes n'ont pas paru s'ajouter (Voir observations, page 123). Ces animaux ont eu une eschare à la troisième injection de sérum comme d'habitude, alors que les 4 ou 5 injections précédentes d'ovalbumine n'avaient donné encore aucun accident local persistant. Cet albumine nous a paru en effet moins toxique pour le lapin que le sérum de cheval.

Et ici signalons que les expériences d'ARTHUS où l'auteur pratique sur un même animal des injections doubles, sérum à un flanc, ovalbumine à l'autre flanc, ne nous paraissent pas bien démonstratives car, un organisme animal n'est pas divisé en deux compartiments, et l'injection locale imprègne, en réalité, rapidement tout l'organisme, par la voie vasculaire en particulier. En opérant ainsi, c'est donc un mélange que l'on injecte et les réactions locales observées sont celles du complexe sérum ovalbumine. Nous avons, du reste, traité un animal dans ces conditions et les troubles observés ont été particulièrement graves. (Voir observation, page 161.)

Mais si chez un animal très sensibilisé par le sérum, et qui, à chaque nouvelle injection répond par un accident grave, on injecte de l'ovalbumine, on ne constate aucune réaction locale. C'est le cas du lapin N° 35 qui ayant présenté de gros accidents escharifiants après les 3^e et 4^e injections de sérum, reçoit sous la peau abdominale 9cc. d'ovalbumine au 1/3 qui se résorbent en quelques heures, ne laissant persister ni la plus petite induration, ni la plus légère rougeur. La seule réaction observée fut une légère baisse de poids, ainsi que cela a lieu toutes les fois que l'on introduit

dans l'organisme d'un animal une albumine étrangère telle que : sérum de cheval ou ovalbumine pour le lapin, telle que sérum de lapin, sérum de cheval ou ovalbumine pour le cobaye. Ce fait n'est-il pas général ?

De plus, le sérum de ce même lapin, très précipitant pour l'antigène cheval, ne révèle aucune trace de flocculation avec l'ovalbumine. Bien entendu, l'examen avait été fait avant l'injection de blanc d'œuf de poule.

Certains auteurs prétendent que la spécificité n'existe plus si on multiplie les injections. C'est ainsi que Paul FABRY, traitant des lapins par des injections d'une albumine chaque fois différente : sérum de cheval, sérum de porc, sérum humain, sérum de mouton, obtient un choc mortel en pratiquant une nouvelle injection intravasculaire avec l'ovalbumine. Chez d'autres animaux il obtient également, dans ces conditions, le phénomène local d'Arthus.

Ceci ne paraît pas impossible. Chacune de ces albumines a formé avec le sérum un complexe chimique spécial qui peut être, à la fin, permet une réaction analogue avec une albumine quelconque. La complexité d'une telle expérience autorise difficilement des déductions précises.

Quoiqu'il en soit, la spécificité a été prouvée par un certain nombre d'auteurs. LESNE et DREYFUS (*Soc. biol.* 1909) trouvent par exemple que les lapins sensibilisés à l'œuf de poule ne réagissent pas à l'œuf de pigeon. Mais dans d'autres travaux, ces mêmes auteurs faisant à un lapin une injection de blanc d'œuf de cane le 6 mai, une de sérum de cheval le 19 mai, une de lait

le 25 mai, et une demi-heure après celle-ci, une de blanc d'œuf de poule, ont un choc mortel. Faisant à un autre lapin une injection de sérum de cheval le 24 avril, une de lait le 8 mai, une de sérum de cheval le 10 mai, et une d'œuf de poule le 18 mai, ont encore un choc mortel. Ils concluent donc : la spécificité anaphylactique n'est pas absolue, puisqu'on obtient une réaction mortelle avec une liqueur albumineuse inoculée pour la première fois. L'anaphylaxie n'est donc une réaction spécifique que si on limite le nombre des inoculations. (? ?)

Cependant, cette spécificité nous est apparue bien nette dans certaines conditions : quand un animal est imprégné par une protéine, il ne réagit pas à l'inoculation d'une autre protéine différente.

Et mieux que cela, nous croyons que pour une même albumine, il y a spécificité jusque dans la forme de cette albumine : c'est ainsi qu'ayant pu sensibiliser un lapin avec du sérum de cheval chauffé à 100° et l'animal ayant fait avec cette albumine ainsi modifiée, un accident de nécrose légère (voir N° 37, page 161). nous lui faisons une injection de ce même sérum, mais normal, non chauffé. Nous attendions une eschare locale ou un accident général grave. Or, ce lapin fit simplement un œdème fugace avec rougeur de la peau au niveau de l'inoculation. D'autre part, le sérum de l'animal, prélevé, montre que la précipitation est plus intense pour l'antigène constitué par le sérum chauffé. Donc, l'albumine sérum chauffé à 100° doit être modifiée dans sa structure et le lapin est d'abord sensible pour celle-ci.

Pourquoi ARTHUS a-t-il nié la spécificité ?

Parce qu'il s'est basé sur les variations de la pression sanguine, qui se produisent quand on injecte une protéine étrangère chez un sujet ayant un état humoral instable. Or si on relit les expériences de l'auteur, on voit que la réaction de la protéine est toujours très faible quand ce n'est pas elle qui a servi à préparer l'animal.

9° — Pouvoir précipitant du sérum des animaux sensibilisés

On sait que lorsqu'on injecte à un animal par voie sous-cutanée, intra-musculaire, sous-péritonale ou intra-veineuse une albumine étrangère, on communique au sérum de l'animal la propriété de précipiter *in vitro* par l'albumine hétérogène correspondante.

Rappelons qu'en 1897, KRAUS trouva qu'en mettant en présence un bouillon de cultures filtrées de bacilles cholériques et du sérum d'un animal immunisé contre ce même microbe, il se produisait un précipité.

Le pouvoir précipitant du sérum par un sérum étranger, a été découvert presque simultanément par TCHISTOWITCH et BORDET, en 1899.

Au cours de ce travail, nous avons examiné le sérum de nos animaux en traitement.

Il est bien certain que les expériences faites *in vitro*, sont loin de réaliser les conditions existantes *in vivo*. Les réactions colloïdales plasmatiques peuvent différer des réactions sériques. *In vitro*, c'est le sérum qui

intervient tandis qu'in vivo, c'est le plasma qui réagit. La fibrine, et les éléments enlevés par la coagulation jouent peut-être un rôle extrêmement important dans les réactions intercolloïdales.

D'autre part, dans le cas particulier de nos expériences d'anaphylaxie à manifestations locales, ce qui se passe dans les liquides intersticiels peut être différent de ce qui se produit dans le sérum.

Il n'en reste pas moins que le sérum des animaux anaphylactisés, est profondément modifié, qu'il a acquis des propriétés nouvelles, et ce pouvoir précipitant vis-à-vis de l'antigène nous paraît troublant et riche en résultats fructueux.

Et nous ne pensons pas du tout « qu'il est démontré que ces propriétés n'interviennent nullement dans la production des phénomènes anaphylactiques » (VON PIRQUET et SCHICK, ARTHUS, NICOLLEJ.

Voici la technique que nous avons employée pour l'examen des sérums :

Comme nous l'avons dit précédemment, le sang a été prélevé suivant les besoins, soit par ponction de la veine marginale de l'oreille, soit par ponction cardiaque, soit quelquefois par ponction carotidienne.

Recueilli dans des tubes à essais stériles, le sang est abandonné à la coagulation spontanée à la température du laboratoire qui, au moment où nous avons effectué la plupart de nos essais variait de 10 à 17°.

Après 24 heures, on décante le sérum, qui naturellement doit être très clair, sinon il faut centrifuger.

Quelquefois, il y a hémolyse, mais cela ne gêne en rien la visibilité de la réaction de précipitation.

L'imprégnation par le sérum de cheval, donnant chez le lapin une réaction de précipitation intense, d'autre part cet animal pouvant subir de nombreuses saignées sans aucun inconvénient, nous n'avons pas eu besoin de nous adresser à une méthode microscopique. Il y eut peut-être eu avantage à le faire de façon à déceler le très faible pouvoir précipitogène qui doit exister dans certains cas. En effet de nombreuses précipitations sont invisibles à l'œil nu et révélées par le néphéloscope.

MM. ASCOLI, VON PIRQUET et SCHICK, mettent en présence le sérum de cheval et le sérum de l'animal non dilués, à parties égales. Mais si on a un sérum peu précipitant, en opérant de cette manière, il est possible qu'on ne voit rien, la réaction étant dans ces conditions très peu sensible.

HAMBURGER ajoute un excès de sérum précipitant et obtient ainsi un précipité abondant.

LEMAIRE, dans sa thèse de Paris, 1906, prend un volume de sérum de cheval pour cinq volume de sérum anti-cheval.

C'est cette dernière technique que nous avons employée en l'exagérant encore : dans 1 cc. de sérum de cheval, nous laissons tomber une goutte de sérum de cheval mesurée à la pipette, ce qui représentait environ 30 volumes d'anti-sérum pour 1 volume d'antigène.

Nous avons souvent remarqué qu'il suffit dans certains cas d'une trace de sérum antigénique sur les parois du tube, pour voir la précipitation se faire.

Et, au contraire, si on a un sérum peu précipitant, ajoutant des volume égaux de chacun des sérums, on

ne verra rien. Le précipité qui se dissout toujours dans un excès de sérum antigénique, s'il est léger ne se formera qu'à la condition qu'il y ait un grand excès d'anti-sérum.

Généralement, quand le sérum est très précipitant la précipitation se fait en quelques secondes, ou en quelques minutes. Mais la rapidité d'apparition du précipité est variable suivant l'intensité du pouvoir précipitant de l'anti-sérum.

Quand celui-ci était assez faible pour ne se produire qu'au bout de plusieurs heures, nous laissions toujours la réaction se faire à la température du laboratoire.

Avec un sérum de pouvoir précipitant assez marqué, voici ce qu'on observe :

Si on laisse tomber la goutte de sérum antigénique dans la masse de l'anti-sérum, on la voit gagner le fond du tube sous forme d'une traînée opalescente qui, peu à peu s'épaissit et donne un trouble plus ou moins intense dans toute la masse.

Si le sérum est très précipitant, on n'a pas le temps d'observer ce qui est dit ci-dessus, aussitôt la goutte d'antigène est-elle en contact avec l'anti-sérum que celui-ci, se transforme en une gelée, toute la masse est prise formant un véritable coagulum.

Si au contraire, le sérum est moins précipitant, la traînée opalescente ne s'épaissit que lentement, donne un nuage qui formera finalement, un précipité léger, de densité telle, qu'il restera sous forme d'un anneau épais en suspension à la partie moyenne de la masse de l'anti-sérum et ne gagnera le fond du tube sous forme d'un dépôt blanchâtre que plusieurs heures après, quelquefois 24 heures.

Si le sérum est moins précipitant encore, on ne voit rien dans les premières minutes qui suivent la chute de la goutte d'antigène. Ce n'est que 5, 10, 20 minutes où même un heure après, que la masse de l'anti-sérum paraît se troubler un peu. Puis le trouble augmente très lentement de façon peu sensible à l'œil nu. Mais après 24 heures, on retrouve un léger dépôt blanchâtre au fond du tube.

Quand, au lieu de laisser tomber la goutte de sérum antigénique, on la fait glisser sur les parois du tube, on a les mêmes phénomènes, un peu modifiés, c'est-à-dire que le précipité se fait d'abord au point de contact sous forme d'un anneau à la surface du liquide

Pour la clarté de l'exposition nous distinguerons :

Les sérums très fortement précipitants, avec lesquels la précipitation paraît instantanée et toute la masse se prend en un coagulum épais.

Les sérums précipitants forts, dont la précipitation se fait en quelques secondes et dont le précipité, très dense, n'a cependant pas l'aspect d'un coagulum comme précédemment.

Les sérums précipitants moyens : chez lesquels on voit le précipité se faire en quelques minutes, précipité plus ou moins léger qui n'occupe jamais toute la masse de l'anti-sérum et ne gagne pas le fond du tube avant plusieurs heures.

Les sérums précipitants faibles, ceux chez lesquels la réaction n'apparaît que plus ou moins lentement sous forme d'un trouble léger ou d'un louche.

Cette classification est évidemment très artificielle. En réalité, il y a une infinie variété dans toutes ces précipitations. De plus, nous avons omis une catégorie, celle des sérums, dont la précipitation est assez faible pour ne pas être décelée à l'œil nu. Nous n'en tiendrons pas compte car, d'une part, la précipitation chez le lapin sensibilisé est généralement intense et facile à observer et d'autre part les lapins chez lesquels les sérums peuvent être classés dans le groupe précipitant faible n'offrent que des réactions locales très légères. On peut donc admettre que lorsque la précipitation n'est visible qu'au néphéloscope, la réaction locale est nulle.

Notre but était de voir si chez un animal anaphylactisé, le sérum était constamment précipitant et si à une réaction locale grave, correspondait un pouvoir précipitant intense.

Nous reproduisons ici de façon très schématique, sous forme de tableau afin que la lecture en soit plus facile, quelques uns des résultats obtenus dans la recherche du pouvoir précipitant acquis par le sérum des lapins sensibilisés au sérum de cheval normal :

<i>Lapin</i>	<i>Date</i>	<i>Injections</i>	<i>Etat du sérum</i>	<i>Etat de l'Animal</i>
N° 1757	7 Décembre	5 jours après la 8°	Très fortement précipitant	Présente plusieurs eschares et la 8° injection donnera également une eschare. Les accidents ulcéreux sont guéris, mais persistance de nodules. Présence d'un tout petit nodule spontané au niveau du torse droit.
	14 Janvier	44 — — —	Précipitant moyen	
	11 Février	69 — — —	— faible	
N° 23	2 Décembre	9 jours après la 11°	Précipitant fort	Eschares multiples.
N° 99	23 Décembre 17 Janvier	11 jours après la 4° 36 — — —	Précipitant fort — moyen	2 vastes eschares. Les 2 accidents précédents sont guéris, mais quelques jours après, apparition d'abcès caséeux spontanés.
	6 Février 12 —	5 — — — 5° 6 — — — 6°	Précipitant fort — —	Les 5° et 6° injections ne donnent pas d'accidents persistants, mais les abcès caséeux spontanés augmentent considérablement de volume et s'ulcèrent.
	21 —	15 — — — 6°	— fort	D'autre part, l'animal présente 2 eschares au niveau des deux torses. Il s'est formé tardivement une petite eschare au niveau de la 6° injection.
N°s 27-32	27 Décembre	10 jours après la 2° et	— moyen	La 2° injection a donné une induration persistante.
	5 Février	24 jours après la 1° 27 — — — 3°	— faible	La 3° injection n'a donné qu'une induration légère.
	25 —	7 — — — 6°	— fort	L'animal présente un volumineux abcès caséux et une eschare.
N°s 18-28	19 Décembre	Injections toutes les 48 heures, le lendemain de la 5°	Précipitant moyen	Infiltration et induration laissées par la 5° injection.
N° 24	23 Décembre	Injections toutes les 24 heures après la 39° injection.	Précipitant fort	Petites eschares, abcès ulcéré, masse nodulaires énormes.

N° 14-31	23 Décembre 27 — 20 Février	20 jours après la 4° 24 — — la 6° 8 — — la 6°	Précipitant fort — Très fortement précipitant	Eschare et état de cachexie. Eschare, cachexie avancée et tumeur du maxillaire.
N° 0	27 Décembre 5 Février	7 jours après la 3° 47 — —	Précipitant fort — moyen	Eschare, début de cachexie. Toujours état cachectique, tumeur.
N° 30	27 Décembre 6 Février	Lapin neuf 8 jours après la 5°	Ne précipite pas Précipitant moyen	Lapin neuf. Œdèmes et infiltrations multiples.
N° 35	6 Février	5 jours après la 1°	Pas de précipitation visible	Aucun accident local, légère baisse de poids comme d'habitude.
N° 1699	12 — 25 — 7 Mars	12 — — — 13 — — 2° 15 — — 3°	Précipitant faible — moyen — fort	Accident léger donné par la 2° injection. Vaste eschare donné par la 3° injection.
N° 25	6 Décembre	Après la 15° injection	Précipitant fort	Pas de gestation, présence d'eschares multiples.
N° 400	27 Décembre 27 Décembre	1 mois après la 19° 8 jours après la 11°	Précipitant très faible Précipitant très faible	Gestation, aucun accident. Gestation, rétrocession des accidents antérieurs, 12° injection faite le 31 Décembre ; pas d'accident.
N° 30	23 Janvier 23 Janvier	23 — — 12° 2 jours après la 7° 7 — — 10°	— moyen Précipitant faible —	La gestation étant terminée, tumeur au niveau d'une ancienne ulcération et cachexie rapide. Gestation, aucun accident. Etat puerpéral, une petite induration à résolution rapide.
X	27 Décembre	7 jours après la 4°	Précipitant faible	Gestation, mais qui sera interrompue et 4° injection donnera une petite plaque violette.
N° 43	27 Décembre 17 Janvier 5 Février	10 jours après la 1° 4 — — 2° 5 — — 9°	Précipitant faible — moyen —	Pas de gestation. Pas d'accidents persistants. Eschares humides.

De la lecture de ce tableau, il ressort nettement que :

- a) **Un lapin en état d'anaphylaxie a toujours un sérum précipitant.**
- b) **Ses accidents locaux sont d'autant plus graves que son sérum est plus fortement précipitant.**

Nous poserons donc que : pour avoir des accidents cutanés graves, il faut avoir un sérum très précipitant. Il semble bien, en effet, qu'un certain degré de précipitation soit nécessaire pour que l'animal fasse des réactions locales marquées. C'est ainsi qu'on n'observera jamais d'eschare ni même d'abcès caséux chez un animal dont le sérum est précipitant faible. (Voir le paragraphe suivant). Et ici la lecture du tableau précédent nous apprend encore que :

- c) **Les animaux femelles qui ne faisaient pas d'accidents locaux, avaient malgré le grand nombre d'injections reçues un sérum peu précipitant. (1)**
- d) **L'intensité de la réaction de précipitation dépend moins du nombre des injections que de l'intervalle de temps entre deux injections successives.**

Le pouvoir précipitant s'accroît cependant avec le nombre des injections, mais il sera d'autant plus fort que les injections successives auront été faites à des

(1) On remarquera ici que les cobayes qui ne font en général pas de réactions cutanées aux injections répétées de sérum ou en tous cas des réactions très faibles, n'ont jamais dans ces conditions un sérum très précipitant.

intervalles de temps tels que leurs effets auront pu s'ajouter.

Après une seule injection de sérum étranger, le lapin possède un sérum capable de précipiter le sérum hétérogène, et nous avons trouvé que cette propriété apparaissait autour du 11^e jour.

Quand on pratique la 2^e injection de sérum, 5, 6 ou 7 jours après la première, le pouvoir précipitant n'existe pas encore et c'est la raison, croyons-nous, pour laquelle on n'observe jamais la plus petite réaction locale. (Ces points seront développés dans le paragraphe suivant).

La précocité d'apparition de ce pouvoir précipitant ne paraît pas non plu dépendre de la quantité de sérum injecté. KNOSS, MOSS et BROWN font seulement 0,1 de cc. de sérum et trouvent la réaction de précipitation également le 11^e jour. Et que cette première injection soit de 1 cc., de 5 cc. ou de 40 cc. le pouvoir précipitant se manifeste toujours du 10^e au 12^e jour.

Chez certains animaux, la réaction de précipitation se maintient à peu près invariable pendant fort longtemps.

Chez d'autres, au contraire, elle devient très faible à certains moments. Peut-être, y a-t-il des périodes d'anti-anaphylaxie comme chez le cobaye, une immunité au moins relative.

Mais à aucun moment, bien que notre expérience portât sur plusieurs mois, nous n'avons vu disparaître cette propriété acquise par le sérum de l'animal imprégné par une albumine hétérogène.

Quant à l'action chimique exercée par l'antigène sur

le sérum animal, voici une observation toute récente que nous venons de faire au laboratoire et qui est peut-être susceptible d'éclairer ce point :

Le sérum normal ne précipite pas par addition d'acide chlorhydrique normale (voir paragraphe suivant) mais il précipite par addition d'acide chlorhydrique concentrée et les conditions de cette réaction nous ont paru symétriques de celles de la réaction de l'antigène sur l'anti-sérum.

On a par exemple :

Antigène + Anti-sérum = précipité
HCL + sérum normal = précipité

Précipité (antig. + anti-sérum) + Excès d'antigène = ppté dissous

Précipité (HCL + sér. normal) + Excès d'HCL = ppté dissous

Précipité (antig. + anti-sér.) + Excès d'anti-sér. = la précipitation augm.

Précipité (HCL + sér. norm.) + Excès sér. norm. = toute la masse précipite peu à peu

On voit donc que HCL et antigène paraissent agir *grosso modo* de façon identique, à une différence d'intensité près : c'est-à-dire qu'en ce qui concerne l'antigène, la précipitation est très variable suivant le degré de la modification qui a été apportée par cet antigène à l'anti-sérum.

Mais il y a mieux, l'antigène s'est montré capable de dissoudre le précipité formé par addition d'HCL :

Anti-sérum + HCL = précipité
Précipité (anti-sérum + HCL) + Antigène en excès = ppté dissous

Nous ne déduirons encore rien de précis de ces expériences faites au moment de terminer notre thèse. Des essais ultérieurs diront ce qu'il faut en penser.

Cependant dès maintenant nous croyons que ces faits sont indépendant de la fonction acide.

En effet, si par exemple, le sérum normal précipite également avec un autre acide tel que NO^3H , le précipité obtenu cette fois ne se dissout plus dans un excès d'acide.

D'autre part, on peut ajouter impunément de l'acide acétique pur dans un sérum sans observer jamais aucune précipitation

Signalons encore ici que le précipité se fait dans l'anti-sérum.

C'est l'anti-sérum qui est précipité par un petit volume d'antigène.

Nous insistons sur ce point car on trouve dans beaucoup de manuels classiques, si ce n'est dans tous, que c'est le sérum des animaux sensibilisés qui acquiert la propriété de précipiter l'antigène. Cela n'est pas exact.

C'est comme si on disait : c'est l'urine albumineuse qui précipite l'acide azotique.

Donc de même qu'il ne convient plus d'employer les mots précipitines et anti-corps qui font illusion et ne représentent rien, de même il y aurait lieu de se débarrasser de l'expression : *pouvoir précipitant* de l'anti-sérum, car, en réalité, l'anti-sérum a acquis la faculté non pas de précipiter, mais *d'être précipité*,

10° — Les accidents locaux observés à la suite des injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylatisé sont-ils la conséquence de la production d'un précipité dans l'organisme de l'animal injecté ?

Donc, quand le pouvoir précipitant se manifeste, les accidents locaux apparaissent. LEMAIRE, en 1906, dit à propos des injections de sérum anti-diphtérique : « La précipitine est toujours absente chez les enfants qui ne font pas d'accidents sérothérapiques et, inversement, les accidents que la clinique nous permet de rapporter exclusivement au sérum (urticaires, arthralgies) s'accompagnent, quand ils sont intenses, de production de précipitine dans le sang ». Il y a donc une relation évidente entre les accidents sérothérapiques et les modifications chimiques du sérum. »

KNOX, MOSS et BROWN, en 1910, font la même affirmation.

En outre, nous avons vu qu'un animal dont le sérum précipite peu ne fera que des accidents légers et peu persistants qui pourront même passer inaperçus, tandis qu'un animal dont le sérum précipite abondamment, fera des accidents marqués, plus ou moins graves suivant le degré du pouvoir précipitant : *abcès caséux*, eschare, mort brusque, cachexie plus ou moins rapide, etc...

Il y a donc bien une étroite relation entre le degré de précipitation et les réactions plus ou moins intenses qu'on observe. De toute évidence, c'est bien le précipité qui est en cause,

Les auteurs qui ont cru réfuter ces arguments n'ont pas tenu compte du fait que, quand on met en contact l'anti-sérum et l'antigène, le précipité obtenu est soluble dans un excès d'antigène. De telle sorte que, si d'emblée on ajoute, par exemple, une faible quantité de sérum de lapin anti-cheval à un grand volume de sérum de cheval (même si le sérum de lapin est très précipitant), on ne verra à aucun moment le précipité se former.

Pour fixer les idées, nous avons, le 6 février, pris le sérum très précipitant du lapin N° 99 et nous avons fait les deux essais suivants :

« Un centimètre cube de sérum de lapin anti-cheval plus 10 cc de sérum de cheval = pas de précipité.

Il ne se produit de précipité à aucun moment, même après des heures.

« 10 cc. de sérum de lapin anti-cheval plus 1 cc. de sérum de cheval = précipité immédiat très abondant.

En une minute toute la masse est prise.

« Si, à ce précipité, on ajoute 9 cc. de sérum de cheval, on le voit immédiatement se désagréger rapidement. Cependant, dans ces conditions (un volume de sérum de cheval plus un volume de sérum de lapin anti-cheval) le précipité n'est pas complètement dissous et le liquide reste encore trouble.

A un volume de sérum de lapin, nous avons ajouté successivement : 2, 3, 4, 5 et 6 volume de sérum de cheval, cherchant le moment précis où le précipité est entièrement dissout. Avec un sérum précipitant fort, il suffit de 5 ou 6 volumes d'antigène pour un d'anti-sérum.

Or, ARTHUS, pour prouver que la formation du précipité n'intervient pas dans les faits d'anaphylaxie, injecte à des lapins neufs du sérum de cobaye anti-lapin. Il fait : soit 2 cc. sous la peau de l'oreille, soit 5 cc. sous la peau de la paroi abdominale, soit 10 cc. dans la veine marginale de l'oreille. Il n'a aucune réaction, ni immédiate, ni tardive, naturellement puisqu'il y a un très grand excès de sérum antigénique.

Dans une deuxième expérience, le même auteur prélève sur 4 lapins anaphylactisés, par saignée carotidienne, une certaine quantité de sang. Le sérum est injecté à la dose de 20 cc. dans la veine de l'oreille d'un lapin neuf. Puis, 30 minutes plus tard, on injecte 2 cc. de sérum de cheval dans la veine et 2 cc. sous la peau. Le sérum séro-précipitant devrait précipiter *in vivo*, or il ne se produit rien.

Nous avons répété cette expérience et nous avons abouti au même résultat. Mais nous avons saigné notre lapin 30 minutes après lui avoir fait les 20 cc. de sérum précipitant et nous avons pu vérifier ainsi que son sérum ne précipitait pas par l'antigène :

Le 25 février, à 15 h. 45, injection dans la veine marginale de l'oreille, d'un lapin neuf du poids de 1.865 grammes, de 20 cc. de sérum de lapin anti-cheval (sérum provenant des lapins N° 31, 99 et 43). A 16 h. 15, ponction cardiaque de 10 cc. de sang. A 16 h. 25, injection dans la veine marginale de l'oreille de 2 cc. de sérum de cheval et de 2 cc. sous la peau abdominale. On n'observe pas de choc et, par la suite, pas de réaction locale. Mais le sérum recueilli le 26 février et traité par le sérum de cheval ne préci-

pité pas. Donc l'anaphylaxie passive n'avait pas eu le temps de s'établir en 30 minutes. Le sérum de l'animal traité n'était pas précipitant, l'animal n'était donc pas sensibilisé.

Les jours suivants, cet animal présenta un excellent état de santé et une courbe de poids croissante jusqu'au 3 avril, date à laquelle il y eut un léger fléchissement et, le 19 avril, le lapin mourut brusquement, sans avoir présenté d'autres signes qu'une respiration stertoreuse dans les quelques heures qui précédèrent la mort.

A l'autopsie, on voit d'abord que, au niveau de l'œil droit, les paupières sont œdématisées, collées ensemble par un exsudat blanchâtre. L'œil paraît aplati au fond de l'orbite. Cependant, la dissection le montre normal.

Cet accident est apparu en 24 heures, puisque la veille, l'animal examiné ne présentait rien d'anormal.

A l'ouverture :

Poumons avec zones d'œdème aigu et zones hémorragiques.

Rate noirâtre (l'autopsie a été pratiquée immédiatement après la mort).

L'animal était une jeune femelle entrée en gestation depuis peu. Les deux ovaires sont recouverts de petites tumeurs bourgeonnantes, surtout l'ovaire droit qui présente deux étranglements et qui paraît ainsi divisé en 3 segments.

Au niveau de la trompe droite, on trouve une masse ovoïde du volume d'un pois, transparente, ayant un aspect gélatineux,

La sensibilisation s'est donc bien produite à un certain moment et l'antigène introduit secondairement a donc donné une floculation qui a entraîné des désordres dont le résultat a été la mort brusque.

Enfin, ARTHUS dit avoir injecté à des lapins le mélange : sérum précipitant (provenant de lapins sensibilisés) et sérum antigénique et n'avoir constaté aucun trouble soit que l'injection ait été faite sous la peau ou dans les veines.

ARTHUS laisse le précipité se former et se réunir, puis il agite pour remettre en suspension.

Mais en laissant l'agglutination se produire, on n'injecte plus dans les vaisseaux ou sous la peau que de gros floculats inoffensifs. C'est peut-être bien la forme du floculat qui importe et la soudaineté de sa formation. Nous avons repris l'expérience en injectant le mélange immédiatement :

A un lapin neuf, nous faisons une injection intracardiaque de 3 cc. de sérum du lapin 99 très précipitant, plus une goutte de sérum de cheval (90 volumes d'anti-sérum pour 1 volume d'antigène). Le sérum précipite immédiatement. Aussi est-ce déjà un précipité qu'on injecte. L'animal est véritablement foudroyé bien que l'injection ait été poussée fort lentement. Aussitôt détaché le lapin présente de l'opisthotonos, s'étend sur le flanc, a deux ou trois hoquets violents, une expulsion abondante de matières fécales, puis perte du réflexe cornéen et mort. Tout cela s'est passé en quelques secondes.

Lapin N° 36, poids 2.045 grammes. Nous employons cette fois un sérum précipitant faible, de façon à ce

qu'on ait le temps de faire l'injection avant que la réaction de précipitation ne se produise ; c'est le sérum du lapin N° 30, pris à la date du 8 février. A 9 h. 40, on fait 2 cc. de ce sérum additionné de l'antigène. L'injection est poussée très lentement dans le cœur. Nous avons également préparé 2 cc. de ce même sérum additionné de l'antigène dans un tube à essai. Et ainsi, nous réalisons presque simultanément, l'expérience *in vivo* et l'expérience *in vitro*. Voici ce que nous avons observé :

Aussitôt détaché, le lapin reste immobile, inquiet, sa respiration est rapide, superficielle. Après 3 minutes, la dyspnée augmente brusquement, en même temps qu'on a une abondante expulsion de matières fécales. A peu près au même moment, on voit apparaître dans le tube renfermant le mélange sérum lapin plus antigène des nuages blancs légers. Puis le lapin inquiet relève brusquement la tête, humant l'air dans l'attitude du chien de chasse. Il s'agite un peu, puis retombe dans une immobilité absolue, tandis que continue l'expulsion des matières fécales. De temps en temps, il présente quelques myoclonies des muscles thoraciques.

Un autre lapin neuf du même âge que nous avons pris à titre de contrôle, se promène tranquillement dans le laboratoire, cherchant à manger et offre un habitus extérieur bien différent, n'ayant aucun des accidents présentés par le sujet en expérience.

A 10 h. 10, le lapin 36 présente des pertes alvines, puis il reste somnolent. A 11 h. 30, *in vitro*, on a un précipité léger formé de gros agglomérats et qui oc-

cupe la partie moyenne du liquide sur une hauteur de un centimètre. Le lapin, à ce moment, est toujours immobile, présentant encore quelques myoclonies thoraciques. A 12 heures, il sera encore dans cet état et, par la suite, ce lapin reprendra un aspect extérieur normal, mais sa croissance sera lente. (Voir graphique du poids et comparer avec celui du n° 40 de l'essai précédent, page 168).

Le 18 février, l'animal a le poil bourru et il est encore dyspnéique. Le 6 mars, il présentera un petit abcès au niveau de l'oreille au point de transfixion par la plaque où est indiqué le numéro de l'animal, donc en un point anciennement traumatisé. Cet accident est-il en rapport avec l'état anaphylactique ? Nous n'osons l'affirmer, cependant nous croyons que les régions anciennement traumatisées constituent des points d'appel pour les réactions locales. Le 18 mars, après une brusque perte de poids, l'animal est trouvé mort. L'autopsie ne révèle rien d'anormal, en particulier, il n'y a pas eu de phénomènes d'infection du myocarde.

Ce lapin a donc bien eu un choc léger, mais très net et, par la suite, il ne s'est plus comporté comme un lapin normal, mais bien comme un animal sensibilisé.

Nous faisons encore un essai sur deux cobayes pesant respectivement 400 et 420 gr.

L'un d'eux reçoit en injection intra-cardiaque 2 cc. de sérum de lapin précipitant faible (sérum de la lapine n° 43).

Il ne présente pas le plus petit symptôme de choc.

Aussitôt détaché, il se comporte comme un animal normal.

L'autre reçoit en injection intra-cardiaque, 2 cc. du même sérum additionné de l'antigène. Il présente un choc aigu mortel. Aussitôt détaché, il est inquiet, après quelques secondes, il a des hoquets violents, des myoclonies répétées des muscles thoraciques, exécute des mouvements de manège et des sauts en hauteur sur place. Puis, il présente de l'opisthotonos, de l'emprostotonos ; enfin, il se couche sur le flanc dyspnéique, il a encore quelques hoquets faibles et après 7 minutes il meurt.

Avant d'effectuer ce dernier essai, nous nous étions assurés que :

1° Le sérum de lapin anti-cheval très précipitant additionné de sérum de cobaye normal ne donne aucune réaction.

2° Le sérum de lapin anti-cheval très précipitant additionné de sérum de cobaye normal et de sérum de cheval normal donne un précipité qui se fait aussi rapidement que dans le sérum de lapin pur.

3° Le précipité obtenu dans l'anti-sérum ne se dissout pas dans un excès de sérum de cobaye.

Le résultat de ces expériences a donc bien été tel que nous l'avions prévu :

Choc chez l'animal qui a reçu le mélange séro-précipitant en injection intra-vasculaire.

Il nous restait encore à voir si le flocculat, cause selon nous des accidents, serait capable, inoculé directement sous la peau, de déterminer les réactions locales classiques.

Mais, d'avance, nous ne tenions pas cette expérience pour décisive, car localement, l'effet des précipités intersticiels qui se formeraient in vivo, quand on injecte le sérum de cheval à un lapin sensibilisé, n'a rien de commun avec l'effet de gros fragments floculés introduits en un point et formant boule d'œdème momentanée. Les espaces intersticiels ne sont pas touchés. Les tissus ne sont pas intimément imprégnés par des précipitations.

En somme, ce qu'on inocule dans ces conditions, ce n'est plus, une albumine étrangère capable de modifier chimiquement le sang, qui précipitera et causera les désordres habituels, mais un véritable corps étranger qui représentera surtout un obstacle mécanique.

Nous avons cependant fait l'essai dont voici la relation :

A un lapin neuf du poids de 2.200 gr., on injecte sous la peau du flanc droit 1 cc. de sérum de lapin précipitant faible additionné de l'antigène.

(Nous avons choisi un sérum peu précipitant, afin que la réaction se fasse le plus possible dans l'intérieur des tissus en même temps que l'absorption du liquide injecté.)

Or, on observe 24 heures après, chez cet animal, une réaction locale au niveau de l'injection, caractérisée par une rougeur nette de la peau qui présente une sorte de piqueté hémorragique sur une surface de 2×3 cm.

Cette réaction persistera 3 jours en s'atténuant.

Et, considérant les résultats qui viennent d'être obtenus dans ces divers essais, nous dirons : C'est la

formation et la présence des flocculats sériques qui paraissent être la cause des accidents anaphylactiques.

Au moment de mettre sous presse, nous avons connaissance d'un article paru récemment dans le journal : « L'Immunité », du 15 mars 1930, et concernant la maladie du sérum et les accidents sériques: MACKENZIE et HAENGER (*J. Am. Méd. Ass.*, 25 janvier 1930) nous apprennent que dans la maladie du sérum, l'incubation varie de 6 à 12 jours et que celle-ci paraît bien due à l'apparition puis à l'augmentation des précipitines dans le sérum.

Il y a de plus, disent les auteurs, proportion entre le taux des précipitines et l'intensité des symptômes observés.

Chez les malades qui, malgré l'administration de très grandes quantités de sérum ne présentent pas la maladie du sérum, il ne se forme pas de précipitines.

C'est la même remarque que faisaient MILEAN et LEMAIRE en 1906, à propos du sérum anti-diphtérique et des accidents séro-toxiques.

Cette notion que la chimie des colloïdes ne diffère pas de celle des cristalloïdes, qu'il n'y a pas deux chimies, que les réactions biologiques obéissent aux mêmes lois que toutes les autres réactions chimiques connues et sont soumises également aux lois de la physique, notion soutenue par A. LUMIÈRE depuis de nombreuses années commencé à peine à pénétrer les esprits.

Nous citerons encore un fait qui, s'il est exact, vient confirmer élégamment l'idée que nous soutenons :

On connaît l'action des acides forts sur le sérum. SO^3H^+ et AzO^3H^+ , en présence d'un sérum, précipitent les albumines. Mais il n'en est plus de même avec HCl normal.

Un sérum additionné de cet acide ne précipite pas et, bien mieux, le précipité obtenu dans l'anti-sérum en présence de l'antigène est dissout par HCl normal. Il suffit d'une très faible quantité d'HCl normal pour dissoudre ce précipité, si dense soit-il.

Or, en 1900, CARNOT et SLAN trouvent que HCl normal empêche le choc anaphylactique : ils ont deux lots de cobayes sensibilisés au 1/400^e de cc. de sérum. Au douzième jour, ils font à un premier lot, 1/20^e de cc. de sérum intra-veineux. Tous les cobayes meurent.

Au deuxième lot de cobayes, ils font la même dose intra-veineuse de sérum plus une certaine quantité d'HCl normal.

Avec addition de 1/11^e d'HCl normal, ils obtiennent une survie absolue, sans accident.

Avec addition de 1/20^e, une survie inconstante.

Et les auteurs concluent que la proportion minimum à admettre est de 1/11^e d'HCl normal, c'est-à-dire 3,3 pour 1.000 pour une dose d'antigène deux fois mortelle.

Nous avons essayé si, in vitro, le précipité formé par l'anti-sérum et l'antigène se dissolvait par addition d'HCl normal aux doses indiquées dans les expériences de CARNOT. Nos essais ont été positifs. Nous avons vu qu'il suffit d'une trace d'HCl pour amener

la dissolution rapide du précipité dans les conditions de nos expériences (1).

Les accidents sériques observés liés à la floculation illustrent donc, encore une fois, la théorie proposée par A. LUMIÈRE.

Remarque. — On sait qu'on atténue la toxicité de certains poisons par les acides, en particulier par addition d'acide chlorhydrique.

11° — Influence des injections répétées de sérum sur l'état général

Les réactions présentées par les lapins préparés par la méthode des injections sous-cutanées répétées de sérum de cheval ne se bornent pas à des accidents cutanés et locaux. L'état général est plus ou moins influencé.

Et, d'abord, nous avons toujours vu une atteinte nette qui se traduit par une baisse de poids dès la première injection. Si l'animal est jeune, c'est un arrêt de croissance plus ou moins prolongé, suivant le traitement infligé. En général, après chacune des injections successives, on a les jours suivants une baisse de poids. Dans l'intervalle, il remonte.

(1) N'y a-t-il pas lieu de faire ici un rapprochement : impossibilité, en général de réaliser l'anaphylaxie par voie digestive et présence d'HCL dans les mêmes voies digestives. En clinique, les cas où nous voyons se constituer une anaphylaxie alimentaire ne seraient-ils pas ceux justement de malades hypochlorhydriques ?

LEMAIRE dit que la baisse de poids correspond à l'apparition des précipitines. Nous l'avons également observé. (Voir lapin N° 35, page 146.)

La courbe de poids des lapins traités est des plus instructives à ce sujet, surtout si on la compare avec celle d'un animal neuf.

Notons, d'autre part, qu'il semble y avoir jusqu'à un certain point, opposition ou rapport inverse entre la gravité des accidents locaux et l'atteinte générale.

C'est ainsi que le lapin n° 1699 a reçu 7 injections de sérum sans faire d'accident local grave mais le poids, pendant ce temps, est passé de 2.900 gr. à 2.000 gr. L'animal commence à présenter un état de maigreur impressionnant, quand brusquement la 8^e injection donne une eschare et le poids aussitôt remonte et se maintient, dépassant même le poids initial, pendant qu'à chaque injection nouvelle, correspond un nouvel accident local grave.

Ce qui revient à dire, pourquoi, en présence du même agent infectieux, certains individus font-ils une septicémie rapidement mortelle, alors que d'autres ne font qu'une pyohémie localisée passagère ?

En tous cas, la cachexie sérique chez le lapin peut toujours être obtenue après un certain nombre d'injections, variable suivant les animaux et surtout, suivant l'intervalle de temps laissé entre les injections. (Voir paragraphe 5.)

L'expérience nous apprend, en effet, qu'il faut observer au moins un intervalle de temps de 48 heures environ entre deux injections : un animal traité par inoculations rapprochées toutes les 24 heures put re-

cevoir un très grand nombre d'injections sans faire jamais de cachexie et cependant, il présenta des manifestations évidentes de sensibilisation.

Ici, nous mentionnerons à nouveau les résultats obtenus par LEMAIRE qui ne constata jamais aucun accident local au point d'inoculation mais la mort de tous ses lapins cachectiques après 6 ou 8 injections seulement.

Nous avons observé une seule fois un cas analogue avec le sérum de cheval normal. (Voir lapin C, page 153.)

Nous avons constaté le même arrêt de développement, la même déficience organique, chez les cobayes, sans cependant arriver aux états cachectiques que manifestent les lapins.

Chez le cobaye, c'est la mort brusque que l'on observe le plus souvent, même après une seule injection, même si cette dernière est de l'ordre du 1/200^e de cc.

Chaque fois que nous avons voulu sensibiliser des cobayes dans le but de provoquer plus tard un choc anaphylactique, nous avons toujours observé un grand nombre de morts brusques avant l'écoulement des 12 à 15 jours d'incubation nécessaires à la sensibilisation anaphylactique.

A tel point que, intéressés par ce fait, qui à notre connaissance n'a pas été signalé, nous avons dressé des statistiques précises. Et nous sommes arrivés à ce résultat :

Nos sensibilisations de cobayes mâles du poids de 300 à 500 grammes, sensibilisations faites avec

1/200° ou 1/400° de cc. entraînaient en moyenne 50 à 60 % de morts brusques dans les 8 jours qui suivent cette première inoculation.

Nous avons toujours à peu près un nombre égal de témoins chez lesquels aucun accident ne survient.

Il ne pouvait donc s'agir d'une épidémie quelconque. Du reste, les autopsies nous ont toujours révélé les mêmes lésions : des poumons avec léger œdème aigu et zones hémorragiques assez analogues à des infarctus. Dans certains cas, plus rares, les poumons étaient pâles et saillants à l'ouverture de la cage thoracique. (?)

Ces morts brusques paraissent dues directement à l'injure faite par l'albumine étrangère qui détermine des désordres capables de provoquer un arrêt respiratoire peut-être par spasme bronchique. C'est ce que démontrent ANDERSON et SCHULTZ, AUER et LEWIS, BIEDL et KRAUS, qui ont étudié la mort brusque du cobaye.

Peut-être y a-t-il simplement mobilisation humorale, déséquilibre, entraînant une moins grande résistance aux agents extérieurs.

En tous cas, ce fait nous paraît important à signaler. Un organisme dans lequel pénètre par des voies anormales, une protéine hétérogène, n'est plus un organisme normal, au moins pour un certain temps. Les réactifs habituels de l'organisme en question (salive, sucs digestifs, sécrétions diverses, etc.) n'ont pu agir pour désagréger et réduire en substances inoffensives et assimilables cette albumine, qui à son

tour provoquera des réactions chimiques anormales dont la manifestation sera une précipitation des albumines des liquides humoraux.

Les morts brusques observées en clinique (nourrissons eczémateux) sont très probablement du même ordre.

Quant à la cachexie, nous gardons la certitude de l'avoir quelquefois observée à l'hôpital en particulier chez des enfants soumis au traitement par le sérum de Flexner anti-méningococcique, cachexie qui reste inexplicquée et qu'on met sur le compte de l'affection causale alors que toute trace de celle-ci a disparu depuis longtemps, cachexie qui poursuit d'autant mieux son évolution fatale, que croyant l'enrayer, on soumet le petit malade à un traitement continu et intensif par le sérum.

Faut-il faire intervenir la qualité du sérum inoculé ? Le sérum de cheval est-il plus ou moins toxique suivant la race du cheval, suivant son état de santé ? (Cas de fièvres infectieuses du cheval contractées par l'homme, signalé par PANISSET.)

Cela est possible, mais accidentel et d'un autre ordre à notre avis. Ce qu'il y a avant tout, c'est la protéine étrangère et le désordre *architectural* qu'elle provoque.

A ce propos, signalons qu'on dit souvent que la toxicité du sérum est détruite à 85°.

Or, nous avons traité un lapin au moyen de sérum de cheval chauffé à 100° pendant 3 minutes. (Le sérum a été additionné de 3 fois son volume d'eau distillée afin d'empêcher la coagulation). Les injections

de 8 cc. chaque fois, c'est-à-dire de 2 cc. de sérum pur, furent faites à 7 jours d'intervalle, au nombre de 8.

Les premiers accidents apparurent encore à la troisième injection, mais ils furent légers, ne consistant qu'en une petite induration avec coloration rouge vif de la peau, rougeur qui persista pendant 3 jours. Après les 5°, 6° et 7° injections, il y eut des accidents analogues mais plus intenses et plus persistants. Il y eut même au niveau de la 6°, un tout petit *abcès caséeux*. La croissance de l'animal fut beaucoup moins rapide que celle d'un sujet normal. Le poids fut même à certains moments très instable. L'animal commençait à être un peu somnolent, en même temps que le poil se détachait, quand brusquement, après la 8° injection, il fit une petite eschare humide ayant la dimension d'une pièce de 1 franc et le poids monta rapidement.

Donc, le sérum chauffé à 100° n'a pas perdu sa toxicité pour le lapin. Cette toxicité est peut-être diminuée, mais elle existe et il est possible d'obtenir le phénomène d'Arthus dans ces conditions.

De plus, le sérum de ce lapin s'est montré précipitant faible pour le sérum de cheval normal et a donné une précipitation légèrement plus dense pour le sérum de cheval chauffé à 100°.

Or, faisant à cet animal une 9° injection, avec du sérum de cheval normal non chauffé, nous avons la surprise de constater qu'il ne présente qu'une induration avec coloration de la peau, accident qui ne laissera plus aucune trace 5 jours après,

Ni le pouvoir sensibilisant, ni le pouvoir précipitant ne disparaissent quand on chauffe le sérum, nous dirons donc que la toxicité du sérum antigénique n'est pas détruite même à 100° mais qu'elle n'est simplement qu'atténuée.

Et ici nous rappellerons que c'est la propriété précipitante acquise par l'anti-sérum qui est détruite par le chauffage à 85° et même à 55° seulement. (Voir paragraphe 9.)

Le lapin présente donc, quand il est soumis à des injections de sérum répétées, trois ordres d'accidents : des accidents locaux, généraux et cachectiques.

On a l'habitude de réunir les deux derniers, quand on les constate chez l'homme, sous le nom de maladie du sérum, laquelle a d'abord été signalée chez les bovidés par CHAMBON, BECLÈRE et MÉNARD, puis bien décrite chez l'homme par VON PIRKET et SCHICK.

On distingue des accidents tardifs qui surviendraient chez des sujets ayant reçu du sérum depuis une dizaine de jours (ce qui correspond à l'établissement de la propriété précipitante). On observe alors de la fièvre, des éruptions cutanées de type urticaire qui ressemblent à celles de la rougeole et de la scarlatine, mais qui ne disparaissent que très lentement en général. Elles s'accompagnent de prurit. Les sujets peuvent présenter des douleurs articulaires multiples, des adénites plus ou moins étendues. Ces accidents peuvent apparaître après une seule injection de sérum donc chez des sujets qui, théoriquement, n'étaient pas sensibilisés, mais cette sensibilisation a pu passer inaperçue et se faire par des

moyens autres que l'injection sous-cutanée (ingestion, inhalation, etc...).

Quelquefois, on observe des accidents immédiats ou dans les quelques heures qui suivent l'injection. On peut alors avoir en plus de ceux mentionnés ci-dessus, du collapsus cardiaque avec état syncopal, prostration, tachycardie, dyspnée. Ces accidents là sont rarement mortels.

On dit que ces accidents sont plus graves et plus fréquents après des injections intra-veineuses, de même après des injections intra-rachidiennes, où ils constituent ce qu'on appelle la méningite sérique. Ce dernier accident, en particulier, nous paraît tout à fait analogue à la cachexie observée chez les lapins. Est-ce à dire que l'homme réagit toujours comme le lapin. Peut-il faire comme lui des dégénérescences caséuses, ou des cachexies tardives ?

Nous suggérons simplement que ce fait est possible et qu'il convient peut-être d'observer attentivement quel est l'avenir des malades qui ont été soumis à des traitements prolongés par un sérum normal ou anti-toxique.

12° — Peut-on sensibiliser le lapin par la gélatine, le glyocolle et les substances protéiques ?

Nous avons répété deux expériences citées par ARTHUS et elles n'ont pas confirmé les résultats de l'auteur ;

1° *Essai de sensibilisation d'un lapin par la gélatine.*

— Nous avons employé la gélatine qu'on trouve dans le commerce sous forme de feuilles et nous avons procédé ainsi que le dit Maurice ARTHUS : On prépare une solution à 10 %, dans de l'eau salée à 1 %, et on stérilise par trois chauffages au bain-marie à l'ébullition pendant trois jours consécutifs. Au moment de l'emploi, on chauffe à 40° pour liquéfier la gélatine.

Les injections étaient de 10 cc. Elles furent faites au nombre de 7 tous les 7 jours, chez un lapin du poids de 2.245 gr., sans que jamais on ne vit apparaître aucune réaction locale.

De plus, 7 jours après la 7° injection, on fit à ce lapin 2 cc. de sérum de cheval ; il n'y eut non plus aucun accident. Donc on ne peut obtenir les accidents anaphylactiques locaux avec la gélatine chez le lapin et la gélatine ne sensibilise pas le lapin pour le sérum de cheval.

2° *Essai de sensibilisation avec le glyocolle.* —

Nous avons employé du glyocolle très pur (provenant des usines Poulenc) et dont nous avons fait une solution de 5 % dans de l'eau salée à 1 %.

Les injections furent de 5 cc. et au nombre de 7 faites tous les 7 jours. On ne put déterminer pour quelle raison, il y eut 24 heures après la première, une rougeur de la peau qui disparut rapidement. Puis, on ne constata jamais plus rien. Et une injection de sérum normal de cheval faite 7 jours après la 7° injection de glyocolle fut également négative.

Donc, on ne peut obtenir les accidents anaphylactiques locaux chez le lapin avec le glyocolle et le glyocolle ne sensibilise pas le lapin pour le sérum de cheval.

Notons que dans ces deux essais, pendant tout le cours du traitement au glyocolle ou à la gélatine, le poids ne cessa de croître, il n'y eut aucune influence apparente sur l'état général de ces animaux.

A aucun moment non plus le sérum ne fut trouvé précipitant ni pour la gélatine, ni pour le glyocolle, ni pour le sérum de cheval. (Cette dernière épreuve étant faite, bien entendu, avant l'injection sensibilisante).

Est-ce à dire que les phénomènes anaphylactiques ne peuvent sûrement pas être obtenus en dehors des substances albumineuses ?

Ce n'est pas absolument certain : on connaît les éruptions urticariennes après l'administration de certains médicaments.

NICOLLE signale « les poisons capillaires de HEUBNER ». Les sels de divers métaux lourds, l'émétine, produiraient les mêmes effets que la réinjection de sérum chez un animal sensibilisé. (?)

Cependant, le mécanisme doit être bien différent, puisque les sels des métaux lourds coagulent les albuminoïdes et que les coagulas formés, se dissolvent, paraît-il, quand on ajoute un *excès d'albumine*. La réaction se fait en quelque sorte en sens inverse avec le sérum puisque pour dissoudre le précipité, il faut ajouter un excès d'antigène.

Nous rappellerons ici, sans en rien discuter, ni dé-

duire, la curieuse observation de LÉON BERNARD (*Bul. et Mém., Soc. des Hôp., Paris*) :

Il s'agit d'un typhique convalescent auquel on fait une injection de 100 cc. de sérum physiologique à 9 %. Deux heures après la fin de l'injection, on observe un phénomène local d'ARTHUS avec rougeur diffuse, pseudo-phlegmoneuse, phénomènes douloureux intenses et phénomènes généraux : Température élevée, signes graves.

Dans le passé du malade, on relève qu'il avait eu des injections de sel marin à 2 ou 3 jours d'intervalle au nombre de 200. Commencées à 30 cc., on avait dû s'arrêter après une injection de 100 cc., pour apparition immédiate d'accidents analogues.

Remarquons qu'on a observé que quelquefois l'eau salée seule précipite avec un sérum animal, aussi MAFAN recommande-t-il de ne pas diluer l'antigène dans du sérum physiologique pour faire l'épreuve de la réaction de précipitation.

CHAPITRE V

Pathogénie du Phénomène d'Arthus

Cette question, il faut le reconnaître est fort complexe puisqu'on met en présence des corps (les sérums) dont la composition chimique intime ne nous est que très imparfaitement connue.

Toutes les théories bâties jusqu'à ce jour sur l'anaphylaxie, reposent sur des hypothèses entièrement gratuites. Nous ne les rappellerons pas ici, car elles ne nous sont d'aucun secours pour la compréhension du phénomène qui nous occupe en particulier.

Pour ARTHUS, la baisse de pression et le retard de coagulation du sang constatés toujours dans le choc anaphylactique paraissent être la cause de tous les désordres.

Nicolle, en 1920 dit que les accidents que présentent les sujets hypersensibilisés reconnaissent pour causes la paralysie des endothéliums capillaires, l'excitation des fibres lisses, l'incoagulabilité du sang et

de la lymphe et l'hyperproduction de la seconde de ces humeurs.

Or, il est bien entendu que ni la baisse de pression, ni le retard de coagulation ne peuvent expliquer la production des nécroses cutanées. Une simple extravasation sanguine ne peut avoir de telles conséquences.

En 1906, MARFAN émit l'idée qu'il y a peut-être, *in vivo* comme *in vitro*, une précipitation et que c'est celle-ci qui, gênant la circulation cutanée provoquera l'éruption urticarienne. Les manuels classiques y font timidement allusion, disant que certains auteurs, entre autres MARFAN, supposent que les accidents séro-toxiques sont en relation avec le phénomène de la précipitation.

D'autres expérimentateurs constatèrent également cette relation, mais ils n'en tirèrent aucune conclusion :

SCHMIDT et DOLD, après de nombreux et minutieux travaux, trouvèrent que la toxicité primitive des sérums normaux était liée à la précipitation de certains colloïdes humoraux chez les sujets sensibilisés pour ces sérums.

KOPACZEWSKI, de 1914 à 1922, après avoir attribué les chocs aux embolies par les floculats, abandonna cette idée pour relier les phénomènes anaphylactiques aux variations de tension superficielle du plasma.

Enfin, un certain nombre de physiologistes trouvèrent que tous les phénomènes observés étaient sous la dépendance d'actions vaso-motrices :

Nous citerons les travaux récents de TINEL et SANTENOISE (*Jour. Méd. française*, Mars 1922) ; GARRELON (*Presse Méd.*, Octobre 1923) ; GAUTRELET (*Soc. Biol.*, Avril 1922) ; BOUCHÉ et HUSTIN (*Presse Méd.*, Octobre 1921) ; DROUET (*Journ. de Méd. de Paris*, Décembre 1921) et ARLOING et LANGERON (*Journ. de Méd. de Lyon*, Juillet 1923) qui mettent en valeur l'importance du rôle du système nerveux de la vie végétative dans la pathogénie des chocs.

ZUNZ apercevant un autre côté de la question, étudie les modifications sanguines consécutives aux injections déchainantes et présente des considérations physico-chimiques très intéressantes sur l'anaphylaxie.

Mai depuis la découverte de RICHET et PORTIER, jusqu'aux acquisitions les plus récentes aucun biologiste, n'était parvenu à dégager une théorie cohérente englobant tous ces faits et capable d'expliquer le mécanisme des divers accidents aigus et chroniques de l'anaphylaxie.

Cet honneur revient à Auguste LUMIÈRE dont nous croyons résumer brièvement les conceptions au sujet de l'anaphylaxie par ces mots :

« Les accidents anaphylactiques sont produits primitivement par une irritation des endothéliums vasculaires et capillaires intéressant les centres nerveux, irritations elles-mêmes déterminées par les flocculats sériques. »

Et ici, revenant au phénomène d'ARTHUS, au sujet des diverses lésions tissulaires observées dans l'anaphylaxie, LUMIÈRE nous dit :

« Les liquides cellulaires ou humoraux de l'orga-
« nisme renferment des colloïdes moléculaires sus-
« ceptibles de précipiter proportionnellement aux
« doses de certains agents avec lesquels ils se combi-
« nent, pour donner des corps insolubles, suivant les
« lois de la chimie des cristalloïdes. »

Et ailleurs :

« Ce qui caractérise l'état de sensibilité, c'est la
« faculté qu'acquièrent les liquides humoraux de pré-
« cipiter par l'antigène préparant.

« Donc, la dose seconde injectée dans le muscle par
« exemple, ne pouvant circuler, va donner *in situ*
« les floculations, qui non seulement troubleront plus
« ou moins profondément la nutrition cellulaire, mais
« serviront de point d'appel aux macrophages qui se
« rassemblent en tous les points de l'organisme où
« des particules insolubles viennent à être introduites
« ou à se former.

« Si les perturbations dans le métabolisme local at-
« teignent un degré suffisant, les cellules ne pouvant
« plus subsister, floclent à leur tour c'est-à-dire qu'el-
« les meurent en entraînant la destruction des tissus. »
(Voir A. LUMIÈRE : « La Vie, la Maladie, la Mort » ;
Masson, 1928.)

D'autre part, à la lumière de la théorie colloïdale,
on comprend le phénomène de l'incubation et l'apparition brusque des troubles anaphylactiques, phénomènes qui correspondent en réalité au mûrissement des colloïdes et à la soudaineté de la floculation.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS EXPÉRIMENTALES

Pour fixer les idées, nous rapporterons ici avec quelques détails plusieurs de nos observations :

**A. — OBSERVATIONS DE SEPT LAPINS
AYANT FAIT UNE ESCHARE PRECOCE
(3^e injection de sérum)**

LAPIN N° 754

**2 Mai 1929. — P. = 1.840 gr. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc.
S³O³Mg. à 10 %, 1^{re} inj.**

Race commune, robe lièvre.

5 Mai.

1^{re} injection était résorbée après 24 heures.

8 Mai. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. S³O³Mg. à 10 %, 2^e inj.

Ganglions dans les deux aisselles.

10 Mai.

Les ganglions sont plus volumineux, température : 38°.

2° injection : il persiste encore une petite induration, moins importante que celle du lapin 1.757 (comparer).

14 Mai. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. S²O³Mg. à 10 %, 3° inj.

2° injection : résorbée. Température : 38°5.

15 Mai. — P. = 1.830 gr.

3° injection : gros nodule mou avec coloration rougeâtre de la peau. Température : 38°7.

17 Mai.

3° injection : On a maintenant une masse molle infiltrant la profondeur, infiltration qui s'étend sur une grande surface, le long des muscles droits de l'abdomen.

21 Mai. — P. = 1.870 gr. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. S²O³Mg. à 10 % 4° inj.

Au niveau de la 3° injection, formation d'un large placard ayant une surface de 4 × 4 cm. environ, dur et qui commence à se plisser ; tout autour, sur une largeur de 2 cm., zone colorée en rouge violacé. Température : 38°7.

La 4° injection donnera également une petite eschare.

14 Juin 1929. — P. = 1.860 gr.

A cette date, il ne persiste plus rien. La cicatrisation des deux eschares s'est faite rapidement. Le poids depuis le début du traitement n'a pas sensiblement baissé mais il est resté stationnaire.

6 Septembre 1929. — P. = 2.700 gr. — 2 cc. sér. chev. + 2 cc. S²O³Mg. à 10 %, 5° inj.

Le lapin présente au niveau de la région jugulaire gauche, une masse de la grosseur d'un œuf de pigeon analogue à une adénite.

Des anciennes eschares, il ne persiste plus aucune trace.

12 Septembre. — 2 cc. sér. chev. + 2 cc. S²O³Mg. à 10 % 6° inj.

5° inj. : petit nodule comme un pois avec peau très rouge ; il se formera une petite eschare.

13 Septembre

6° inj. : nodule gros comme une noix et plaque rouge foncée.

14 Septembre

Au niveau de la plaque, la peau est humide. Là aussi, il se formera une eschare à évolution lente.

18 Septembre. — 2 cc. sér. chev., 7° inj.

On ne fait plus le S²O³Mg. dont l'influence paraît nulle ici.

Cette 7° inj. donnera également une eschare de formation très lente.

24 Septembre.

A cette date, l'animal possède plusieurs eschares correspondant aux diverses injections ; eschares dont la surface a été en augmentant de la 3° à la 7° inj. et l'évolution de plus en plus lente.

14 Octobre. — P. = 2.735 gr.

A la place de ces eschares, on a maintenant des cicatrices mais on découvre de multiples petits points escharifiés qui ont l'air de correspondre aux points où ont été faites les 4 premières injections (?)

L'animal présente en outre un petit nodule très dur au niveau de la 7° injection. Quant à l'adénite jugulaire qui était restée stationnaire pendant tout le temps du traitement actif au sérum, elle a maintenant disparu et on trouve à la base du cou du même côté, une formation analogue à une verrue.

Depuis le 6 Septembre, le poids de l'animal n'a pas progressé.

21 Novembre. — P. 3.000 gr. — 2 cc. sér. à la base de l'oreille droite, 8° inj.

A cette date, l'animal n'a plus aucun phénomène local. Le poids a monté.

26 Novembre.

La 8^e injection qui ne s'est pas résorbé a donné à la base de l'oreille une large zone indurée rouge avec plaque ovulaire centrale de gangrène ayant une surface de 3×2 cm. environ.

2 Décembre. — P. = 3.195 gr.

En plus de l'eschare ci-dessus mentionnée, il s'est formé dans l'ancienne zone indurée rouge une nouvelle eschare en forme de croissant encerclant toute la base de l'oreille gauche.

10 Décembre. — P. = 3.230 gr. — 2 cc. sér. à la base de l'oreille droite, 9^e inj.

Les deux eschares de la 8^e inj. sont éliminées ; la cicatrisation a été rapide dans cette région ; on n'a eu que des plaies très superficielles sans caséum. On reprend le traitement au sérum dans le but de faire des injections quotidiennes.

11 Décembre. — 2 cc. sér. à la nuque, 10^e inj.

9^e inj. : induration diffuse avec peau rouge vineux.

12 Décembre. — 2 cc. sér. région occipitale, 11^e inj.

10^e inj. : a donné une induration qui se confond avec celle de la 9^e dont la peau est maintenant colorée en violet foncé.

13 Décembre. — P. = 3.080 gr. — 2 cc. sér. crête iliaque postérieure droite, 12^e inj.

11^e inj. : a donné une plaque hémorragique sur le sommet de la tête et un léger œdème descendant jusque sur le nez. L'animal est agité par moment et présente une sorte de tremblement généralisé.

On remarque le brusque amaigrissement.

14 Décembre. — P. = 2.960 gr. — 2 cc. sér. au flanc gauche, 13^e inj.

Le lapin a l'air malade ; il est somnolent, a l'œil terne et le poil bourru. La 12^e inj. n'a donné aucun accident local ; l'accident de la 11^e inj. a presque disparu,

au niveau de la 10°, la peau est moins colorée, seule la 9° a plus évolué et présente une plaque de peau humide et sanguinolente. Le poids continue à baisser.

15 Décembre. — P. = 2.700 gr. — Mort.

Elle a eu lieu dans l'après-midi du 14 Décembre.

Autopsie faite le 15 Décembre, à 11 heures.

La mort remonte à moins de 24 heures, et cependant l'animal répand une odeur de putréfaction très avancée.

On trouve de nombreuses hémorragies dans le tissu cellulaire sous-cutané. Au niveau de la plaque hémorragique laissée par la 9° inj. on trouve du sang liquide dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Tissus épaissis et indurés sur toute la surface de la poitrine ; à certains niveaux, on a même des adhérences aux plans profonds.

Poumons présentent aux deux bases des zones ressemblant à des infarctus, mais qui n'en sont pas.

Cœur renferme caillot et fibrine.

Estomac bourré d'aliments ingérés la veille.

Foie présente un piqueté hémorragique.

Rate présente des bords festonnés.

Reins paraissent normaux mais sur le droit, on trouve une petite tumeur ovoïde, rouge comme un caillot, et de la grosseur d'une tête d'épingle en verre (?)

LAPIN N° 1.757

2 Mai 1929. — P. = 1.990 gr. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. sér. physiol., 1^{re} inj.

Race commune, robe lièvre, frère du lapin n° 754.

5 Mai.

Présence de ganglions dans les deux aisselles. Température : 37°7.

8 Mai. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. sér. physiol., 2^e inj.

Les ganglions sont plus volumineux,

10 Mai.

Il persiste encore une petite induration au niveau de la 2°.

14 Mai. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. sér. phys., 3° inj.

La 2° inj. est complètement résorbée, temp. : 38°1.

15 Mai. — P. = 1.990 gr.

3° inj. : gros nodule mou avec coloration rouge violacé de la peau. Température : 39°8.

17 Mai.

On a une masse molle infiltrant la profondeur ; la peau garde sa coloration rouge violacé. (Comparer avec le lapin n° 754 dont les accidents sont analogues.)

21 Mai. — P. = 2.080 gr. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. sér. phys., 4° inj.

Au niveau de la 3° inj. : vaste eschare ayant une surface d'environ 5 × 5 cm. qui s'éliminera très lentement, la cicatrisation sera également très longue. Température : 38°7.

22 Mai. — P. = 1.900 gr.

4° inj. s'est résorbée en quelques heures, l'animal a maigri.

14 Juin. — P. = 1.870 gr.

A cette date, il ne persiste rien de l'accident local laissé par la 3° inj., mais le poids de l'animal est toujours sensiblement au dessous de la normale.

6 Septembre. — P. = 2.760 gr. — 2 cc. sér. chev. + 2 cc. sér. phys., 5° inj.

12 Septembre. — 2 cc. sér. chev. + 2 cc. sér. phys., 6° in.

Au niveau de la 5° inj. il persiste encore un petit épaissement.

13 Septembre.

6° inj. : nodule gros comme une petite noix avec tache violette centrale.

14 Septembre

On a maintenant une boule d'œdème avec nappe hémorragique centrale.

16 Septembre.

L'œdème a fondu, il reste une eschare humide qui a la forme d'un triangle à base inférieure et qui commence à se détacher sur un bord laissant apercevoir la masse caséuse habituelle.

18 Septembre. — P. = 2.790 gr.

On ne pratique pas l'inj. sous-cutanée dans le but de faire une inj. intra-veineuse dans quelques jours.

19 Septembre.

L'eschare triangulaire s'est transformée en un placard très dur.

24 Septembre.

Bien que détachée sur un bord depuis longtemps, l'eschare n'est pas encore éliminée.

14 Octobre. — On fait 3 cc. d'ovalbumine au 1/2.

L'injection faite dans la veine marginale de l'oreille n'a donné lieu à aucun phénomène de choc appréciable directement. L'animal présente actuellement une cicatrice au niveau de la 6^e inj. et au niveau de la 5^e est apparue une petite eschare linéaire.

26 Novembre. — P. = 2.950 gr. — 1 cc. sér. chev. à la base de l'oreille droite, 7^e inj.

2 Décembre. — P. = 3.485 gr. — 2 cc. sér. chev. à la base de l'oreille gauche, 8^e inj.

7^e inj. : a donné au niveau de la base de l'oreille une induration dure et étendue.

6 Décembre.

7^e inj. : a donné une petite eschare à la base de l'oreille droite sur le bord antéro-externe et une grande eschare transversale allant sur la nuque d'une oreille à l'autre.

8° inj. : Toute l'oeille gauche est épaissie, dure, infiltrée, à la base œdème volumineux qui envahit la région jugulaire des deux côtés et le cou, et donne à l'animal une tête fantastique.

7 Décembre.

L'œdème a beaucoup diminué en largeur ; il reste limité au menton et au cou.

Les oreilles retombent de chaque côté des joues et donnent à l'animal l'allure d'un lapin béliet à tête gigantesque.

10 Décembre.

Oreille gauche toujours très épaissie.

L'eschare de la nuque a la forme bizarre d'une étoile à 4 branches, elle rejoint celle de la base de l'oreille et l'œdème sous-mentonnier a donné un placard hémorragique qui évoluera rapidement vers l'eschare de telle sorte que l'animal présentera un véritable collier d'eschares à peine interrompu au niveau de l'angle des maxillaires.

17 Décembre. — P. = 3.390 gr.

Les eschares évoluent très lentement ; celles de la nuque et de la base de l'oreille ne laisseront que des plaies superficielles et sans caséum.

L'animal, pendant toute l'évolution de ces accidents cutanés graves conserve un excellent état général.

14 Janvier 1930. — P. = 3.450 gr.

Les eschares sont éliminées et cicatrisées. Il persiste une petite plaie linéaire entre les deux oreilles et sous le menton deux petits nodules caséux.

31 Janvier. — P. = 3.430 gr.

Actuellement le lapin présente un petit nodule à la base de la joue gauche, une petite masse granuleuse au-dessus du coup de pied droit et un tout petit nodule avec peau rouge et excoriée sur le bord interne du tarse droit.

LAPIN N° 1.685

13 Août 1929. — P. = 2.460 gr. — 5 cc. sér. de chev. + 5 cc. S²O³Mg. à 10 %, 1^{re} inj.

Race « Blanc du Bouscat, lapin mâle, âgé de 5 mois environ.

19 Août. — 2 cc. sér. de chev. + 2 cc. S²O³Mg. à 10 %, 2^e inj.

Comme d'habitude, la 1^{re} inj. s'est résorbée en quelques heures.

20 Août.

La 2^e inj. n'est pas résorbée ; elle forme un nodule qui mettra 3 jours pour disparaître.

24 Août. — 2. cc. sér. chev. + 2 cc. S²O³Mg. à 10 %, 3^e inj.

26 Août.

La 3^e inj. forme une masse molle, superficielle très mobile sur les plans profonds sans changement de coloration de la peau.

27 Août

La masse est moins mobile ; la peau devient rouge vif à son niveau.

28 Août. — P. = 2.305 gr.

On a maintenant une induration diffuse, en bordure de laquelle un petit nodule de la grosseur d'une noisette est apparu. Température : 38°5.

29 Août.

Le nodule a fondu mais l'induration s'étend et envahit la paroi abdominale.

30 Août. — P. = 2.170 gr. — 2 cc. sér. chev. + 2 cc. sér. S²O³Mg, à 10 %, 4^e inj.

La 3^e inj. forme maintenant une vaste induration ayant envahi presque toute la paroi abdominale avec coloration rouge de la peau, allant en fonçant de la périphérie au centre,

2 Septembre. — P. = 1.880 gr.

4° inj. : Masse ovoïde molle.

3° inj. : Il existe maintenant un point central noir qui évoluera très lentement vers l'eschare. Températ. : 38°4.

On note l'amaigrissement progressif et important de l'animal.

4 Septembre. — P. = 1.950 gr.

4° inj. : résorbée, échine saillante, animal maigre, mais vif et sans anorexie.

6 Septembre. — P. = 1.690 gr.

L'eschare laissée par la 3° injection se modifie très lentement. L'animal étant dans un état de maigreur impressionnant, on ne pratique pas de nouvelle injection.

10 Septembre. — P. = 1.840 gr.

Le poids remonte.

12 Septembre. — P. = 1.970 gr. — 2 cc sér. chev. % 2 cc.

S²O³Mg. à 10 %, 5° inj.

Le poids continuant à remonter, on reprend les injections. L'eschare est toujours stationnaire mais l'induration abdominale a beaucoup diminué et la peau est presque de couleur normale.

13 Septembre. — P. = 1.850 gr.

5° inj. : nodule de la grosseur d'une noix, peau rouge vif, baisse de poids.

14 Septembre. — P. = 1.980 gr.

5° inj. : la peau est redevenue normale, le poids est remonté.

16 Septembre. — P. = 1.750 gr.

5° inj. : la boule d'œdème s'est résorbée. Mais nouvel amaigrissement.

16 Septembre. — P. = 1.630 gr. — 2 cc. sér. chev. 6° inj

On cesse le S²O³Mg.

19 Septembre. — P. = 1.630 gr.

L'ancienne induration abdominale forme une masse mollassée qui présente à un certain niveau, un petit pertuis par où s'écoule le pus mastique des abcès caséeux habituels du phénomène d'ARTHUS.

19 Septembre. — P. = 1.560 gr. — 2 cc. de S^oO³Mg. à 10 %

6° inj. : a donné un petit nodule qui va rejoindre la masse ventrale.

L'animal est dans un état de maigreur inquiétant, cependant il n'a pas d'anorexie, il est vif et le poil ne tombe pas.

20 Septembre. — P. = 1.690 gr.

Même état que le 19 Septembre.

23 Septembre. — P. = 1.780 gr.

6° inj. : le nodule a augmenté de volume et s'est ramolli. Le poids paraît remonter à nouveau.

24 Septembre. — P. = 1.740 gr. — 2 cc. sér. chev. + 2 cc. S^oO³Mg. 10 %, 7° inj.

Toujours très maigre, échine pointue extraordinaire tympanisme du thorax, mais oreilles droites et colorées ; animal vif malgré sa cachexie.

25 Septembre.

7° inj. : gros nodule au niveau duquel la peau est rouge vineux.

29 Septembre. — P. = 1.800 gr. — 2 cc. sér. chev. + 2 cc. S^oO³Mg. 10 %, 8° inj.

Actuellement, l'animal présente toujours une infiltration diffuse nettement indépendante des plans profonds, sur la ligne médiane abdominale.

Une eschare abdominale au niveau de la 6° injection. Un placard noirâtre qui évoluera vers l'eschare au niveau de la 7° injection.

4 Octobre. — P. = 1.780 gr.

8° inj. : a donné également un nodule avec peau rouge vineux.

A partir de maintenant, nous ne donnerons plus le détail de ces observations fastidieuses, chacune des injections évoluant à peu près suivant le même processus :

Boule d'œdème au niveau duquel la peau rougit puis à un certain niveau devient violacée puis noirâtre et donne une eschare à élimination lente, qui laisse une plaie anfractueuse dont le fond est tapissé par le pus caséeux lequel s'élimine et la cicatrisation se fait lentement. Le plus souvent, en même temps que l'eschare, il se forme un abcès caséeux dont le caséum peut s'éliminer par l'ulcération ou bien l'abcès se fistulise à un autre niveau. (C'est le processus qui a été observé ici. Dans de nombreux autres cas nous avons eu des abcès caséeux qui, généralement, restaient fermés et persistaient ainsi indéfiniment à moins qu'on ne les extirpât.)

5 Octobre. — P. = 1.780 gr. — 2 cc. sér. chev.

On cesse définitivement le Mg. dont l'influence paraît nulle.

7 Octobre. — P. = 1.820 gr.

11 Octobre. — P. = 1.880 gr. — 2 cc. sér. chev., 10° inj.
Accident local grave.

17 Octobre. — P. = 2.070 gr. — 2 cc. sér. chev., 11° inj.
Accident local grave.

23 Octobre. — P. = 2.210 gr.

On interrompt les injections. Le lapin a décidément abandonné le chemin de la cachexie.

30 Octobre. — P. = 2.310 gr.

Cette augmentation de poids est en partie due aux infiltrations caséeuses et nodules que possède l'animal ; il est relativement maigre et a l'échine saillante. Il présente encore actuellement 5 eschares à cicatrisation très lente. L'une des ulcérations (sur la face externe de la jambe droite) ne renferme plus du tout de matière caséeuse et le fond paraît constitué par le muscle à nu.

6 Novembre. — **P. = 2.240 gr.** — 2 cc. sér. chev., 12^e inj.
Accident local grave.

12 Novembre. — **P. = 2.365 gr.** — 2 cc. sér. chev., 13^e inj.
Accident local grave.

18 Novembre. — **P. = 2.335 gr.** — 2 cc. sér. chev., 14^e inj.
Accident local grave.

23 Novembre. — **P. = 2.305 gr.** — 2 cc. sér. chev., 15^e inj.
Accident local grave.

29 Novembre. — **P. = 2.475 gr.**

On arrête là, la série des injections. L'animal présente des infiltrations étendues de la paroi abdominale, des abcès caséux assez volumineux et une vaste eschare sur le flanc droit.

4 Janvier 1930. — **P. = 2.480 gr.**

Examiné à cette date, l'animal présente une guérison complète de tous ses accidents locaux ; il persiste seulement des zones où la peau est un peu rouge et épaissie (zones cicatricielles) mais plus aucune trace d'abcès caséux ni d'infiltrations. L'animal paraît être en bon état mais depuis quelques jours, il présente une dyspnée avec cornage tout à fait analogue à celle des lapines X et 1.699.

On ne croit pas qu'il puisse s'agir d'une affection pulmonaire contagieuse car ces trois cas furent les seuls observés et, ces trois animaux se trouvaient chacun dans une cage placée dans des bâtiments différents et éloignés.

Il nous paraît probable maintenant que cette affection est due directement à l'imprégnation par le sérum.

29 Janvier. — **P. = 2.490 gr.**

Mort brusque. On note que la dyspnée ne fut jamais très intense et que depuis 8 jours, elle avait cédé.

Le lapin ne présentait plus alors aucune trace visible des accidents locaux. Il paraissait en excellent état.

Autopsie. Tous les différents viscères paraissent normaux sauf les poumons qui présentent un léger œdè-

me des bases et surtout dans un lobe, des lésions analogues à celles trouvées sur la lapine 1.699 bien que beaucoup moins accentuées : c'est-à-dire, de tous petits nodules caséeux. Le plus de ces petits nodules examiné au microscope a l'air d'être le même que celui des abcès caséeux cutanés : c'est-à-dire qu'il se présente sous la forme d'une masse homogène dans laquelle on ne distingue aucune forme microbienne.

LAPIN N° 0

7 Novembre 1929. — P. = 1.500 gr. — 2 cc. ovalbumine au 1/2, 1^{re} inj.

Race commune, robe lièvre.

12 Novembre. — 2 cc. sér (par erreur) 2 cc. ovalbumine, 2^e inj.

1^{re} inj. : résorbée en quelques heures.

18 Novembre. — 2 cc. ovalbumine, 3^e inj.

2^e inj. : résorbée en quelques heures.

23 Novembre. — 2 cc. ovalbumine, 4^e inj.

3^e inj. : petit point dur, gros comme un pois, analogue à un ganglion.

28 Novembre. — P. = 2.055 gr. — 2 cc. ovalbumine, 5^e inj.

3 Décembre. — P. = 2.210 gr.

La 4^e et la 5^e inj. ont donné chacune une petite induration absolument analogue à celle laissée par la 3^e inj ; indurations qui persisteront pendant 7 à 8 jours puis disparaîtront sans laisser de traces. Donc l'ovalbumine au 1/2 paraît donner des réactions moins graves et moins précoces que le sérum de cheval.

5 Décembre. — P. = 2.230 gr. — 2 cc. sér. chev., 6^e inj.

12 Décembre. — 2 cc. sér. chev., 7^e inj.

(Elle est faite sur la tête entre les 2 oreilles.)

La 6^e injection était résorbée après 24 heures. Donc

encore une fois le sérum ne paraît pas s'ajouter à l'ovalbumine.

13 Décembre.

La 7^e injection a donné une induration importante avec coloration rouge violacé de la peau.

On se souvient que le 12 Décembre, on avait fait, par erreur, une injection de sérum, ce qui fait que cette 7^e injection est en réalité la 3^e inj. de sérum et la réaction observée correspond bien à celle qui se présente habituellement après la 3^e inj.

20 Décembre. — P. = 2.615 gr. — 2 cc. sér. chev., région dorsale, entre les deux omoplates, 8^e inj.

La 7^e inj. a donné une très curieuse eschare en collier (photographie).

27 Décembre. — P. = 2.200 gr.

L'eschare de la 7^e inj. s'est éliminée en partie et laisse une ulcération sanguinolente, peu profonde, sans caséum.

La 8^e inj. a donné un œdème volumineux suivi d'une induration en pélerine, donnant à l'animal un aspect étrange. On note en même temps l'importante baisse de poids.

30 Décembre. — P. = 2.250 gr.

9 Janvier 1930. — P. = 2.200 gr.

Etat précaire, mort possible.

L'œdème en pélerine a donné un abcès caséux sur le dos, abcès qui s'est fistulisé et une curieuse eschare en bande s'étendant de chaque côté de l'épaule à l'extrémité des doigts des deux pattes antérieures.

20 Janvier. — P. = 2.380 gr.

Les lésions n'ont guère évolué mais l'animal paraît avoir repris un peu.

30 Janvier. — P. = 2.145 gr.

Animal maigre aspect médiocre. L'œil paraît enfoncé, le poil colle à la main. Enorme masse sur le dos et les deux épaules, constituée par des abcès caséux et des

ulcérations ; certains de ces abcès sont ouverts et laissent écouler un pus filant jaune légèrement verdâtre répandant une odeur nauséabonde ; à d'autres niveaux on a des formations curieuses faisant penser à des néoplasies.

31 Janvier. — P. = 2.150 gr.

18 Février. — P. = 2.425 gr.

Les oreilles sont tombantes, l'œil enfoncé, l'animal maigre ; l'augmentation de poids doit être due surtout à la masse du dos qui a encore augmenté de volume et qui a vraiment l'aspect d'une tumeur maligne.

19 Février. — P. = 2.410 gr.

20 Février. — P. = 2.415 gr.

26 Février. — P. = 2.490 gr.

L'animal a l'air un peu plus vif, il a toujours cette étrange tumeur, les abcès sont maintenant fermés. Ils constituent des nodules durs avec peau adhérente. A un certain niveau on a une vaste zone de peau blanche, née absolument dépourvue de poils.

L'animal sera gardé en observation pour suivre l'évolution de cette étrange tumeur.

LAPIN N° 99

23 Octobre 1929. — P. = 1.300 gr. — Scarification avec du sérum de cheval.

Race commune, robe noire et blanche.

30 Octobre. — 2° scarification.

Présente sur le dos et le flanc gauche deux cicatrices de blessure accidentelle.

7 Novembre. — 3° scarification.

Ces trois scarifications ont été faites au flanc antérieur droit à peu près au même niveau sur une surface de 3 × 3 cm.

20 Novembre. — 2 cc. sér. de chev. en inj. sous-cutanée (nuque), 1^{re} inj.

25 Novembre. — 2 cc. sér. de chev., 2^e inj.

La 1^{re} inj. a donné une plaque noirâtre persistante, avec peau humide.

28 Novembre. — P. = 2.190 gr.

Au niveau de la 2^e inj. grosse induration et plaque d'eschare sèche.

30 Novembre. — 1 cc. sér. de chev. sous la peau de l'extrémité de l'oreille droite, 3^e inj.

L'induration a presque cédé et la plaque d'eschare évoluera lentement.

3 Décembre. — P. = 2.260 gr.

Toute l'oreille est infiltrée, lourde, épaisse, brûlante ; par endroits, peau humide, et lésions curieuses ayant une apparence d'eczéma suintant.

5 Décembre.

La plaque violacée de la 1^{re} inj. a fini par s'effacer sans donner une véritable eschare.

La plaque d'eschare de la 2^e inj. s'élimine lentement.

Au niveau de la 3^e inj. l'oreille est toujours très infiltrée ; exsudat sec qui colle les poils ; par places la peau desquame laissant des espaces de peau glabre mince et luisante ; présence de deux petites plaques noirâtres qui donneront deux petites eschares assez rapidement éliminées.

12 Décembre. — 2 cc. sér. de chev. à la nuque à droite, 4^e inj.

13 Décembre.

4^e : gros oedème dur descendant, simulant un goître ; la coloration de la peau varie du rouge au violet et au noir.

17 Décembre.

L'œdème a fondu, il reste un collier formé par une eschare sèche de 1 cm. de large et interrompu seulement sur le côté gauche sur environ 2 cm.

20 Décembre. — P. = 2.420 gr.

Actuellement l'oreille qui a reçu la 3^e inj. est complètement guérie depuis longtemps déjà, mais elle n'a pas repris son aspect normal ; elle est froide, la peau en est pâle, blanche, un peu ridée et en regardant par transparence, on n'aperçoit plus les vaisseaux, seules persistent les veines marginales. Le lapin saigne abondamment par la bouche. Cet état persistera environ 24 heures. (Sang rutilant.)

16 Janvier 1930. — P. = 2.710 gr.

A cette date tous les accidents locaux sont guéris. L'animal est vif et paraît normal.

30 Janvier. — P. = 2.660 gr.

L'animal qu'on n'avait plus revu depuis le 17 Janvier, présente actuellement une volumineuse masse formée de 2 gros nodules irréguliers, mamelonnés et situés au niveau de l'hémithorax droit. Le nodule inférieur est situé un peu au-dessus de la région où avaient été faites les 3 scarifications au sérum, et présente en un point deux petites croûtes jaunâtres : l'une de la grosseur d'une lentille et surélevée, l'autre ayant la surface d'une pièce de 50 centimes et formant au contraire un petit cratère.

Le nodule supérieur qui est relié à l'autre dans la profondeur du tissu cellulaire sous-cutané par un mince cordon, pointe en avant et présente également une petite formation jaunâtre, stratifiée et en cratère.

On se souvient que ce lapin au début de nos essais présentait deux cicatrices accidentelles sur le dos et on s'aperçoit que les nodules en question sont situés à peu près au niveau où ont eu lieu ces processus de scléroses des tissus, tandis qu'aucune injection sous-cutanée n'a été pratiquée à ces niveaux-là. Ces nodules ont

environ le volume d'une mandarine, la peau en est légèrement rouge ; ils renferment un pus crémeux à odeur fade tout à fait analogue macroscopiquement à celui des abcès caséeux habituels du phénomène d'ARTHUS.

A l'extrémité de l'oreille qui a présenté les lésions dues à la 3^e injection, on découvre une petite formation verruqueuse occupant les deux faces de l'oreille et entourée d'un bourrelet.

Un examen plus attentif révèle la présence au niveau de la crête iliaque droite, dans le tissu cellulaire sous-cutané, appliqué sur la masse musculaire, d'une petite masse lobée irrégulière ; on découvre une formation analogue à gauche presque au niveau du sacrum.

L'animal présente un prurit tenace. Celui-ci est sans doute cause de la rougeur de la peau et des fistulisations accidentelles.

Examinant les pattes postérieures du lapin, nous trouvons en des régions symétriques, deux échares ovalaires au niveau des deux tarses.

1^{er} Février. — P. = 2.650 gr. — 2 cc. sér. chev. coloré par du Bleu de Métyl. sous la peau (nuque), 5^e inj.

3 Février. — P. = 2.720 gr.

5^e inj. : n'a laissé qu'une induration diffuse sans coloration de la peau. Mais les abcès décrits plus haut ont augmenté de volume.

6 Février. — P. = 2.730 gr. — 2 cc. sér. chev. coloré sous la peau de la nuque, 6^e inj.

7 Février. — P. = 2.695 gr.

6^e inj. : volumineuse masse indurée à température locale nettement augmentée.

10 Février. — P. = 2.665 gr.

La peau au niveau de l'induration est rose vif et les autres abcès sont très rouges.

On dirait des abcès aigus.

Les lésions du tarse sont toujours très accentuées.

12 Février. — P. = 2.705 gr.

On note l'amaigrissement brusque depuis hier. L'induration de la 6^e inj. est adhérente aux plans musculaires profonds.

Les abcès spontanés prennent de plus en plus l'aspect de tumeurs malignes ulcérées.

13 Février. — P. = 2.480 gr.

14 Février. — P. = 2.445 gr.

18 Février. P. = 2.495 gr.

20 Février. — P. = 2.500 gr.

26 Février. — P. = 2.525 gr.

Le poids paraît remonter mais l'animal est maigre et le volume des abcès a beaucoup augmenté.

6 Mars. — P. = 2.740 gr.

11 Mars. — P. = 2.550 gr.

12 Février. — P. = 2.495 gr.

A cette date les abcès spontanés ont beaucoup diminué de volume et rétrocedent nettement. Les deux tarses sont toujours ulcérés. Au niveau du cou, du côté gauche, correspondant à la partie la plus inférieure de l'induration due à la 6^e inj., petite ulcération en voie de cicatrisation.

Par la suite cet animal présentera une curieuse tuméfaction périarticulaire à une patte postérieure, tuméfaction apparue spontanément, en l'absence de tout traitement au sérum. Au niveau de l'autre patte postérieure, le long du trajet du sciatique, il présentera une surface de peau glabre, d'abord simplement luisante, puis rouge. L'animal est toujours en observation à la date du 15 Mai 1930,

LAPIN N° 23

24 Septembre 1929. — P. = 2.500 gr. — Inj. sous-cutanée de 2 cc. sér. chev., 1^{re} inj.

Race Géant de Vendée, robe blanche.

29 Septembre. — 2 cc. sér. chev., 2^e inj.

La 2^e inj. s'est résorbée aussi rapidement que la 1^{re}.

1^{er} Octobre. — L'animal est castré.

Bonne cicatrice opératoire (castration).

5 Octobre. — 2 cc. de sér. chev. 3^e inj.

Induration profonde au niveau de la 3^e inj.

6 Octobre.

7 Octobre.

Il se dessine en un point, une plaque ovale jaune pâle entourée d'un cercle jaune foncé. Au toucher, sensation granuleuse.

12 Octobre. — P. = 2.000 gr. — 2 cc. d'ovalbumine fraîche, 4^e inj.

Au niveau de la 3^e inj., il y a maintenant une eschare étendue.

15 Octobre.

La 4^e inj., 1^{re} d'ovalbumine n'a rien laissé et s'est résorbée absolument de la même façon que la 1^{re} inj. de sérum. L'animal dont le poids a baissé est moins vif ; somnolences fréquentes.

18 Octobre. — P. = 2.200 gr. — 2 cc. ovalbumine, 5^e inj. (2^e d'ovalbumine).

L'eschare de la 4^e inj. n'est pas encore éliminée.

24 Octobre. — P. = 2.450 gr. — 2 cc. ovalbumine, 6^e inj. (3^e d'ovalbumine).

La 2^e inj. d'ovalbumine n'a encore rien donné. Le poids remonte.

30 Octobre. — 2 cc. ovalbumine (4^e) 7^e inj., 2 cc. de sér. chev.

L'ovalbumine est faite à la base de l'oreille droite, le sérum à la base de l'oreille gauche.

6 Novembre. — P. = 2.405 gr. — 2 cc. sér. chev., 8° inj., (5° de sérum).

Au niveau de la 4° inj. d'ovalbumine, aucun accident local.

Au niveau de la 4° inj. de sér. il persiste un nodule de la grosseur d'une noisette.

(On ne fera désormais plus que les inj. de sérum.)

12 Novembre. — 2 cc. sér., oreille droite, 9° inj. (6° de sér.).

L'eschare due à la 3° inj. n'est pas encore détachée. Elle s'est racornie et paraît avoir diminué d'étendue.

Bien qu'étant située sur la paroi abdominale, elle est très superficielle et ne repose pas sur une induration.

La 8° inj. a donné un épaissement diffus avec peau rouge et qui rejoint le nodule de la 7° inj.

18 Novembre. — 2 cc. sér., oreille gauche, 10° inj., (7° de sér.).

Toute l'oreille droite est rouge, congestionnée, très épaissie, oreille de carton. A partir de la base jusqu'à la moitié de l'oreille, plaque hémorragique noirâtre, gangrène sèche. L'animal est vif, le poil très beau ne tombe pas.

19 Novembre.

La 10° inj. a donné un volumineux œdème de l'oreille gauche.

20 Novembre.

L'oreille droite est redevenue souple sauf au niveau de l'eschare qui s'est entourée d'une collerette blanche.

23 Novembre. — 2 cc. de sér. sous la peau de la face externe de la jambe gauche, 11° inj. (8° de sér.).

L'œdème de l'oreille gauche ne se résorbe que lentement. Apparition en un point, d'une plaque rouge foncé qui donnera une eschare de la grandeur d'une pièce de 2 francs.

L'eschare droite présente une forme très curieuse, irrégulière, dentelée et occupe environ la surface d'une paume de main.

27 Novembre. — P. = 3.105 gr.

On arrête la série des injections.

L'eschare de l'oreille droite commence à se détacher sur un bord. Dans cette région cartilagineuse, elle ne laissera qu'une plaie très superficielle sans caséum.

La 11^e inj. a donné une grosse induration avec coloration rouge de la peau, ayant envahi toute la jambe et, en un point, une plaque ovoïde de gangrène humide avant environ la surface d'une pièce de 2 francs.

2 Décembre. — P. = 3.135 gr.

Les eschares des oreilles se détachent lentement.

A la jambe gauche, il s'est formé un abcès caséux qui s'est vidé et l'eschare qui s'est étendue et a maintenant une surface de 5×2 cm. environ, est allongée dans le sens du tibia et paraît en retrait, collée aux plans profonds.

12 Décembre.

Les 3 eschares ne sont toujours pas éliminées.

4 Janvier 1930.

L'eschare de l'oreille gauche est éliminée, cicatrisation parfaite.

31 Janvier.

Les deux autres eschares sont maintenant éliminées depuis le 23 janvier. Au niveau de la jambe gauche on ne trouve plus aucune trace de lésion, mais au niveau de l'oreille droite la peau est restée nue, épaissie et écailleuse.

— **P. = 2.960 gr.**

L'animal est en excellent état de santé. La baisse de poids constatée à cette date n'est due qu'à une nourriture passagèrement déficiente.

LAPIN N° 35

1^{er} Février 1930. — **P. = 1.790 gr.** — Inj. sous-cutanée de 2 cc. sér. chev. coloré avec **Bleu de Méthylène**
1^{re} inj.

Lapin de race commune, robe noire.

3 Février. — **P. = 1.790 gr.**

La prochaine inj. ne sera faite que dans 12 jours afin de voir le moment où le sérum devient précipitant. — (Consulter le tableau du sérum.)

4 Février. — **P. = 1.830 gr.**

6 Février. — **P. = 1.890 gr.**

7 Février. — **P. = 1.910 gr.**

10 Février. — **P. = 2.125 gr.**

12 Février. — **P. = 2.220 gr.** — 2 cc. sér. coloré par le **Bleu de Méthylène**, **2^e inj.**

La 2^e inj. est parfaitement résorbée.

13 Février. — **P. = 2.120 gr.**

18 Février. — **P. = 2.215 gr.**

25 Février. — **P. = 2.450 gr.** — 2 cc. sér. coloré par le **Bleu de Méthylène**, **3^e inj.**

26 Février. — **P. = 2.400 gr.**

Au niveau de la 3^e inj. on a un placard induré avec peau humide et colorée en rouge violacé.

27 Février. — **P. = 2.380 gr.**

La plaque devient noirâtre, elle est de la largeur d'une paume de main et limitée à la palpation par un bourrelet léger.

1^{er} Mars. — **P. = 2.485 gr.**

3 Mars. — P. = 2.340 gr.

On a maintenant une vaste plaque rouge foncé entourée d'un bourrelet qui donne une sensation très nette de relief au toucher. Au centre de cette plaque ovale noire d'eschare sèche, et à la partie inférieure de ces lésions, masse épaisse et diffuse, adhérente aux plans profonds.

6 Mars. — P. = 2.375 gr.

On a une volumineuse eschare en bande transversale, suivant le sens des côtes, ayant environ 2 cm de large sur 15 de long ; en outre une infiltration caséeuse molle a envahi tout le flanc correspondant.

7 Mars. — P. = 2.370 gr.

12 Mars. — P. = 2.470 gr.

L'eschare s'est étendue considérablement, elle s'est rétractée, plissée sous forme de bande étroite laissant une gigantesque ulcération de la largeur de 2 paumes de mains. Le fond de la plaie est entièrement tapissé d'un pus épais et abondant qui ne répand aucune odeur ; en effet, malgré la situation de la plaie, il ne semble pas y avoir d'infection surajoutée.

13 Mars. — P. = 2.480 gr.

19 Mars. — P. = 2.545 gr. — 2 cc. sér. coloré par le Bleu de Méthylène, 4^e inj.

20 Mars. — P. = 2.555 gr.

21 Mars. — P. = 2.590 gr.

Cette 4^e inj. faite au niveau de l'oreille donnera une volumineuse eschare de forme extrêmement curieuse et qui entraînera une perte de substance.

22 Mars — P. = 2.550 gr.

24 Mars. — P. = 2.670 gr.

28 Mars. — P. = 2.710 gr.

3 Avril. — P. = 2.825 gr.

A cette date l'eschare abdominale n'est toujours pas éliminée mais elle est complètement décolorée, blanchâtre et ressemble à un morceau de parchemin.

4 Avril. — P. = 2.840 gr. — On injecte au flanc gauche 9 cc. d'ovalbumine au 1/3, 5° inj.

5 Avril. — P. 2.780 gr.

8 Avril. — P. = 2.945 gr.

9 Avril. — P. = 2.875 gr. — 2 cc. sér. chev. normal, 6° inj.

10 Avril. — P. = 2.795 gr.

11 Avril. — P. = 2.790 gr.

12 Avril. — P. = 2.955 gr.

Cette 5° inj. faite avec de l'ovalbumine sera parfaitement résorbée en quelques heures tandis qu'une nouvelle injection de sér. de chev. faite 5 jours après, donnera encore une nécrose étendue.

Animal encore en observation.

**B. — OBSERVATIONS DE QUATRE LAPINS
AYANT FAIT UNE NECROSE
APRES LA 4° INJECTION DE SERUM**

LAPIN B

**30 Janvier 1929. — P. = 1.950 gr. — 5 cc. sér. chev. +
5 cc. sér. phys., 1° inj.**

Lapin de race commune, robe grise.

1^{er} Février.

La boule d'œdème formée par cette 1° inj. n'est pas résorbée.

5 Février. — P. = 1.840. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. sér. phys., 2^e inj.

Encore une petite induration au niveau de la 1^{re} inj.

7 Février.

L'induration de la 1^{re} inj. a enfin disparu, il en existe une maintenant au niveau de la 2^e et qui persistera jusqu'au 13 février 1929.

11 Février. — P. = 1.850 gr. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. sér. phys. 3^e inj.

14 Février.

La 3^e inj. est résorbée.

18 Février. — P. = 1.700 gr. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. sér. phys., 4^e inj.

23 Février.

4^e inj. : large infiltration molle. C'est maintenant une induration dont les contours se limitent peu à peu plus nettement. Elle a une surface de 4 × 5 cm., elle devient très dure, analogue à un morceau de carton puis bientôt, elle se plisse verticalement en même temps que la peau a pris une coloration noirâtre. Ce sera la première eschare.

25 Février. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. sér. phys., 5^e inj.

26 Février.

La 5^e inj. a laissé une induration diffuse qui persistera sous cette forme pendant plusieurs jours.

4 Mars. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. sér. phys., 6^e inj.

Le placard escharifié de la 4^e inj. commence à peine à se détacher. La 5^e inj. évolue également vers l'eschare, mais l'ulcération consécutive sera beaucoup moins importante que celle laissée par la 4^e injection.

10 Mars. — P. = 1430 gr. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. sér. phys., 7^e inj.

6^e inj. : donnera une induration qui subira encore un processus escharifiant et cette eschare sera encore moins importante que celle de la 5^e inj.

16 Mars. — P. = 1.300 gr. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. sér. phys., 8° inj.

7° inj. : ne donne aucun accident local, mais le lapin présente un amaigrissement brusque très marqué.

8° inj. : donne un tout petit nodule au niveau duquel la peau rougit.

27 Mars. — P. = 1.270 gr. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. sér. phys., 9° inj.

On a attendu la guérison des deux dernières eschares pour pratiquer la 9° inj. Celle-ci se résorbera en quelques heures. On constate la présence d'une minuscule eschare au niveau du nodule laissé par la 8° inj.

6 Avril. — P. = 970 gr. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. sér. phys., 10° inj.

Cette 10° inj. est résorbée en quelques heures et le 8 avril l'animal qui avait présenté un amaigrissement brusque après la 7° inj., est trouvé mort.

Autopsie. — Elle n'a pu être pratiquée que le 10 Avril à 16 heures.

L'animal est dans un état de maigreur extraordinaire. On remarque à un certain niveau que la peau est ridée, sèche et paraît collée aux plans profonds. Faisant une incision, on tombe sur une vaste collection pseudo-purulente, blanchâtre, ayant l'aspect du mastic et sans odeur bien que la mort remontât à plus de 48 heures.

On découvre, communicant avec la poche pseudo-purulente, ci-dessus mentionnée, une énorme masse caséuse occupant tout l'hémithorax droit contre lequel elle est appliquée, fusant à travers les muscles. Il existe aussi des infiltrations caséuses entre les plans musculaires de l'abdomen.

Dans le poumon droit on trouve une lésion offrant l'aspect macroscopique d'un petit ganglion ulcéré.

Dans le poumon gauche, on trouve également 2 lésions semblables.

Sur le foie, tache blanche qui paraît cicatricielle.

Le rein gauche montre un bassinnet rempli de pus (?) et on trouve encore, appliquée contre la colonne lombaire, une vaste poche pseudo-purulente.

LAPIN N° 26

26 Novembre 1929. — P. = 480 gr. — 2 cc. sér. chev.,
1^{re} inj.

Jeune lapin de race commune.

2 Décembre. — P. = 650 gr. — 2 cc. sér. chev., 2^e inj.

7 Décembre. — P. = 770 gr. — 2 cc. sér. chev., 3^e inj.

11 Décembre. — P. = 900 gr. — 2 cc. sér. chev., 4^e inj.

La 3^e inj. a laissé une induration avec peau humide.
L'animal a l'échine saillante et un ventre volumineux,
ballonné.

La 4^e inj. forme une grosse masse molle, au niveau
de la 3^e, on a une plaque violacée, humide.

12 Décembre. — Mort.

La mort est accidentelle, due à une faute d'alimenta-
tion.

LAPIN N° 22

23 Octobre 1929. — P. = 3.410 gr. — 2 cc. sér. chev.
1^{re} inj.

Race : Géant de Vendée.

29 Octobre. — 2 cc. sér. chev., 2^e inj.

1^{re} inj. : résorbée en quelques heures.

4 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 3^e inj.

2^e inj. : a donné un œdème qui a persisté environ
24 heures.

11 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 4^e inj.

3^e inj. : a donné un œdème qui a persisté environ
48 heures.

16 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 5^e inj.

4^e inj. : a donné une induration avec plaque hémor-
ragique qui évoluera vers l'eschare classique.

22 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 6° inj.

5° inj. : a donné une petite eschare beaucoup moins importante que celle de la 4° inj.

23 Novembre. — P. = 3.000 gr.

6° inj. : grosse induration avec peau rouge, qui disparaîtra pour faire place à une minuscule eschare. Le poids n'a pas été noté dans l'intervalle des injections ; à cette date, il n'est plus que de 3.000 gr.

Cependant, l'animal est toujours vif et bien portant et cette perte de poids n'est pas appréciable directement

27 Novembre. — Mort brusque.

Autopsie. — ne révèle rien que des poumons pâles et volumineux.

25 Novembre. — 2 cc. sér. région dorsale, 2° inj.

27 Novembre.

2° inj. : il existe encore un empâtement.

28 Novembre.

2° inj. : plus rien.

30 Novembre. — 2 cc. sér. région dorsale postér., 3° inj.

2 Décembre. — P. = 1.935 gr.

LAPIN N° 18

20 Novembre 1929. — P. = 1.700 gr. — 2 cc. sér. région dorsale, 1° inj.

Lapin de race commune, robe grise.

3° inj. : vaste placard induré ayant environ une surface de deux paumes de main et occupant le dos et le flanc droit.

3 Décembre.

Disparition brusque de ce placard.

4 Décembre. — P. = 1.880 gr.

Le placard est plus mou et moins étendu.

Le poids commence à baisser.

5 Décembre. — P. = 1.795 gr. — 2 cc. sér., toujours région dorsale, 4° inj.

6 Décembre.

4° inj. : vaste placard induré.

9 Décembre.

Le placard est très diffus.

11 Décembre. — 2 cc. sér. à la nuque, 5° inj.

Le placard s'est transformé en une vaste plaque ovulaire à peau hémorragique, légèrement humide avec quelques points franchement noirs et reposant sur une induration.

12 Décembre.

La plaque d'eschare a séché et durci.

5° inj. : a donné un nodule mou descendant vers la base du cou avec coloration rouge violacé de la peau.

14 Décembre. — P. = 1.700 gr.

4° inj. : la plaque d'eschare se plisse.

5° inj. : la peau a pâli, le nodule a diminué de volume. L'animal est maigre et a l'échine saillante.

15 Décembre. — Mort brusque.

Autopsie. — Ne montre rien de bien spécial. L'estomac est bourré d'aliments ingérés la veille. Les poumons ne sont ni volumineux, ni pâles.

C. — **CAS D'UN LAPIN QUI MOURUT BRUSQUEMENT
APRÈS LA 6° INJECTION DE SERUM
SANS AVOIR FAIT D'ESCHARE**

LAPIN C

13 Mars 1929. — P. = 2.120 gr. — 5 cc. sér. chev +
5 S⁰O⁰Mg., 1° inj.

Lapin de race commune, robe grise.

19 Mars. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. S⁰O⁰Mg., 2° inj.

1° inj. : résorbée en quelques heures.

25 Mars. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. S^2O^3Mg , 3° inj.

Au niveau de la 2° inj., il persiste encore une large zone où la peau paraît épaissie.

27 Mars.

Il n'y a plus rien au niveau de la 2° inj.

La 3° inj. a laissé une induration légère.

29 Mars.

Cette induration n'est presque plus perceptible.

31 Mars. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. S^2O^3Mg , 4° inj.

L'induration a disparu.

3 Avril.

Au niveau de la 4° inj., il y a encore une zone d'empatement mou couvrant une surface d'environ 4×4 cm.

6 Avril. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. S^2O^3Mg , 5° inj.

L'empatement de la 4° inj. ne se résorbe pas.

9 Avril.

La 5° inj. avait donné un léger œdème dont il ne reste plus aucune trace à cette date.

12 Avril. — P. = 2.130 gr. — 5 cc. sér. chev. + 5 cc. S^2O^3Mg , 6° inj.

L'accident local laissé par la 4° inj. persiste toujours sous la forme d'un épaississement diffus intéressant la peau de l'abdomen au niveau de l'ombilic.

13 Avril.

Grosse masse indurée au niveau de la 6° inj.

15 Avril. — P. = 2.150 gr.

Au niveau de cette 6° inj., formation d'un nodule. On découvre un autre nodule, en avant de celui-ci à la racine du membre antérieur droit. Un examen attentif, montre qu'il s'agit d'un abcès à double poche (?)

17 Avril. — P. + 2.040 gr.

Mort à 10 heures.

Autopsie. — L'abcès en bouton de chemise est en réalité un double nodule renfermant une sérosité filante,

jaune pâle, sans odeur. Comme nous avons pu nous en rendre compte par la suite, ce liquide œdémateux, exsudé par les tissus, représente une des phases du phénomène d'ARTHUS.

Les poumons présentent un certain degré d'œdème pulmonaire. Le foie est légèrement graisseux (présence de très rares cysticerques). L'estomac est bourré d'aliments ingérés la veille. L'animal n'a pas sensiblement maigri et il mangeait quelques heures avant de mourir. On avait remarqué, la veille, qu'il présentait une légère dyspnée. (Comme nous avons pu le voir au cours de nombreuses autres expériences, ce phénomène est très général et précède toujours la mort brusque.)

Il s'agit donc ici d'une mort brusque consécutive aux injections répétées de sérum de cheval.

**D. — OBSERVATIONS DE DEUX LAPINS QUI TRAITES
DANS DES CONDITIONS UN PEU DIFFÉRENTES
NE FONT UNE NECROSE QU'APRÈS
LES 6^e ET 7^e INJECTIONS**

LAPIN N° 30

**10 Janvier 1930. — P. = 1.680 gr. — 1/200^e de cc. de sér.
de chev., 1^{re} inj.**

16 Janvier. — P. = 1.775 gr. — 2 cc. sér. chev., 2^e inj.

17 Janvier. — P. = 1.805 gr.

18 Janvier. — P. = 1.780 gr.

**21 Janvier. — P. = 1.830 gr. — 2 cc. de sér. chev., sur la
nuque, 3^e inj.**

23 Janvier. — P. = 1.695 gr.

Au niveau de la 3^e inj. on a un épaississement de la peau avec légère rougeur et une infiltration descendant

sur les deux épaules. Au niveau de l'épaule droite, on trouve un petit nodule dur du volume d'une noisette et analogue à un ganglion.

24 Janvier. — P. = 1.980 gr.

30 Janvier. — P. = 1.895 gr. — 2 cc. sér. chev. 4° inj.
Même état que ci-dessus.

31 Janvier. — P. = 1.930 gr.

Traumatisme provoqué par pincement de la peau du dos.

La 4° inj. a donné une infiltration œdémateuse du cou et du dos avec coloration rouge de la peau.

2 Février. — P. = 1.900 gr.

La peau est mâchée, pâle au niveau du pincement, mais on ne voit rien d'anormal.

3 Février. — P. = 1.890 gr.

L'infiltration de la 4° injection se résoud peu à peu.

4 Février. — P. = 2.030 gr. — 2 cc. sér. chev., 5° inj.

La région traumatisée ne présente toujours rien d'anormal.

10 Février. — P. = 2.250 gr. — 2 cc. sér. chev., 6° inj.

Il ne persiste plus rien au niveau de la 4° inj. mais la 5° a donné une infiltration de la paroi abdominale qui persistera.

11 Février. — P. = 2.150 gr.

La 6° inj. a laissé une masse molle sans changement de coloration de la peau. On fait un nouveau traumatisme par brûlure au flanc gauche.

13 Février. — P. = 2.380 gr.

La brûlure évolue normalement, la 6° inj. a laissé un gros nodule dont le volume augmentera progressivement jusqu'à la fin.

18 Février. — P. = 2.500 gr. — 2 cc. sér. chev., 7° inj.

22 Février. — P. = 2.295 gr.

Toute la paroi ventrale est infiltrée, dure, épaissie et au niveau de l'ombilic. La 7^e inj. a laissé une large eschare humide. L'animal est maigre et a le poil très bourru.

24 Février. — P. = 2.235 gr.

L'animal est dans un état extrêmement précaire, plus encore que ne semble l'indiquer son poids qui doit être dû en partie à la volumineuse tumeur abdominale laissée par la 6^e inj. Il est agité par un tremblement presque continu et paraît garder difficilement son équilibre quand on le touche. On ne fera plus d'injections. La cachexie sera-t-elle interrompue ?

25 Février. — P. = 2.135 gr.

La lésion d'eschare humide paraît rétrocéder rapidement.

27 Février. — P. = 2.155 gr.

Etat toujours très médiocre. Le poil tombe.

28 Février. — P. = 2.195 gr.

Trouvé mort le soir.

Autopsie. — La tumeur abdominale n'est, comme d'habitude, qu'un immense *abcès* renfermant *un pus* très épais, solide. Elle pèse 270 gr. Liquide abondant dans le péritoine.

LAPIN N° 27-32

3 Décembre 1929. — P. = 1.825 gr. — 2 cc. sér. chev. sous-cutané, 1^{re} inj.

Race commune.

17 Décembre. — P. = 2.000 gr. — 2 cc. sér. chev. sous-cutané, 2^e inj.

La 1^{re} inj. s'est résorbée rapidement comme d'habitude, mais le lapin a pris le poil terne.

18 Décembre. — P. = 1.990 gr.

La 2° inj. forme une masse diffuse, mais la peau est restée normale.

19 Décembre. — P. = 2.000 gr.

Le volume de la masse a beaucoup diminué ; le poil est terne et l'animal a un aspect chétif.

20 Décembre. — P. = 2.055 gr.

On a maintenant une petite induration diffuse.

21 Décembre. — P. = 2.025 gr.

23 Décembre. — P. = 2.000 gr.

L'induration est adhérente dans la profondeur. L'animal a l'air amaigri ; en effet le poids ne monte pas et se maintient difficilement.

27 Décembre. — P. = 2.080 gr.

A cette date, il ne persiste plus rien de la 2° inj. Le poil a repris un aspect normal.

**9 Janvier 1930. — P. = 2.435 gr. — 1/4 cc. sér. chev.
sous la nuque, 3° inj.**

Le poids est remonté, le lapin paraît normal.

10 Janvier. — P. = 2.460 gr.

3° inj. : il existe encore un léger œdème de la nuque avec coloration rouge vif de la peau.

13 Janvier. — P. = 2.320 gr.

L'œdème a diminué, le poil est de nouveau terne.

14 Janvier. — P. = 2.275 gr.

15 Janvier. — P. = 2.265 gr.

16 Janvier. — P. = 2.215 gr.

Il reste au niveau de la 3° inj. une petite induration avec peau normale. Le poil est terne. L'animal a un aspect médiocre.

17 Janvier. — P. = 2.215 gr.

Le poids continuant à baisser progressivement, on ne pratique pas la 4° injection,

20 Janvier. — P. = 2.270 gr.

21 Janvier. — P. = 2.220 gr.

De l'induration de la 3^e inj. il ne reste plus aucune trace.

22 Janvier. — P. = 2.210 gr.

23 Janvier. — P. = 2.210 gr.

L'animal a les oreilles tombantes.

31 Janvier. — P. = 2.620 gr.

A cette date, l'animal paraît en bon état, on voit que le poids est remonté rapidement en 8 jours.

6 Février. — P. = 2.810 gr. — 2 cc. sér. chev., flanc droit, 4^e inj.

7 Février. — P. = 2.820 gr.

4^e inj. : volumineuse induration de la peau qui est un peu adhérente aux plans profonds et colorée en rose vif.

10 Février. — P. = 2.780 gr.

L'induration persiste ; id.

12 Février. — P. = 2.800 gr. — On fait 2 cc. sér. traité par du noir animal, à l'autre flanc, 5^e inj.

L'induration ne diminue que très lentement et la peau est toujours un peu colorée.

13 Février. — P. = 2.635 gr.

5^e inj. : on n'a alors qu'une petite induration très diffuse ; mais loin de se résoudre, celle-ci va en augmentant les jours suivants pour former, après 6 jours, une masse irrégulière ayant à peu près le volume d'une orange et au niveau de laquelle, la peau est normale.

18 Février. — P. = 2.525 gr. — On fait encore 2 cc. sér. traité par du noir animal sous la peau de la face interne de l'oreille gauche, 6^e inj.

On note en même temps la baisse de poids importante,

20 Février. — P. = 2.360 gr.

Toute l'oreille est empâtée, épaissie surtout à la base ; au niveau même de l'injection, tâche noire due au noir animal non résorbé. L'animal est maigre.

22 Février. — P. = 2.500 gr.

L'oreille présente un œdème dur, volumineux ; elle est partout rouge et chaude.

La masse du flanc gauche est plus volumineuse et plus diffuse.

24 Février. — P. = 2.460 gr.

La masse ventrale augmente encore de volume, mais elle a durci, et adhère aux plans profonds. L'œdème de l'oreille a diminué, il reste localisé à la base. Partout ailleurs l'oreille est rouge et indurée, à certains niveaux lésions eczémateuses.

25 Février. — P. = 2.530 gr.

1^{er} Mars. — P. = 2.570 gr.

6 Mars. — P. = 2.650 gr.

Il s'est formé au niveau de la base de cette oreille une petite eschare qui laissera une ulcération d'aspect bourgeonnant ; et une autre eschare circulaire étendue qui intéresse toute l'épaisseur de l'oreille et au moment où la partie escharifiée se plisse et se rétracte, l'oreille apparaîtra bizarrement enroulée. 2 fois plus petite que l'oreille droite et après élimination de l'eschare, le 11 Mars, on aura une vaste perte de substance.

12 Mars. — P. = 2.910 gr.

La masse abdominale est devenue énorme ; elle est composée de plusieurs nodules de volume différents et au niveau desquels la peau est restée normale. L'animal est plutôt maigre et on pense que l'augmentation de poids est surtout due à l'augmentation de la masse caséuse.

13 Mars. — P. = 2.830 gr.

**E. — OBSERVATION D'UN LAPIN TRAITE PAR
INJECTIONS REPETEEES DE SERUM CHAUFFE A 100°**

LAPIN N° 37

Lapin de race commune.

Cet animal est traité par injections tous les sept jours de 1 cc. de sérum de chev. chauffé à 100°.

(Pour éviter la coagulation, le sér. est additionné de 3 fois son volume d'eau distillée.)

8 Février 1930. — P. = 1.460 gr. — 1^{re} inj.

Résorbée en quelques heures.

10 Février. — P. = 1.465 gr.

15 Février. — P. = 2.065 gr. — 2^e inj.

Elle sera résorbée en quelques heures.

18 Février. — P. = 2.075 gr.

22 Février. — P. = 2.240 gr. — 3^e inj.

24 Février. — P. = 2.200 gr.

La peau paraît épaissie au niveau de la 3^e inj. et très légèrement colorée.

25 Février. — P. = 2.280 gr.

26 Février. — P. = 2.285 gr.

27 Février. — P. = 2.260 gr.

Dès maintenant retentissement net sur le poids.

Il ne reste plus rien de la 3^e inj.

1^{er} Mars 1930. — P. = 2.260 gr. — 4^e inj.

La 4^e inj. a donné une induration persistante jusqu'à ce jour.

6 Mars. — P. = 2.200 gr.

7 Mars. — P. = 2.310 gr. — 5° inj.

5° inj. : induration et rougeur de la peau.

8 Mars. — P. = 2.385 gr.

11 Mars. — P. = 2.395 gr.

La coloration de la peau est redevenue normale mais l'induration persiste sous la forme d'un cordon dans le tissu cellulaire.

15 Mars. — P. = 2.415 gr.

17 Mars. — P. = 2.465 gr.

18 Mars. — P. = 2.485 gr. — 6° inj.

6° inj. : grosse induration, rougeur de la peau.

19 Mars. — P. = 2.385 gr.

20 Mars. — P. = 2.495 gr.

L'induration s'est limitée, la peau est moins rouge.

21 Mars. — P. = 2.520 gr.

Actuellement cette induration occupe environ une surface de 4×2 cm. et a une épaisseur de 0,5 cm.

22 Mars. — P. = 2.395 gr.

La peau paraît normale mais l'induration profonde persiste, très dure et légèrement adhérente.

24 Mars. — P. = 2.655 gr.

25 Mars. — P. = 2.685 gr. — 7° inj.

L'animal est un peu somnolent.

26 Mars. — P. = 2.685 gr.

7° inj. : petite induration. Au niveau de la 6°, formation d'un tout petit nodule caséeux.

27 Mars. — P. = 2.690 gr.

La croissance de l'animal est moins rapide que celle de deux autres témoins de la même portée. L'animal est moins beau, Son poil se détache facilement.

28 Mars. — P. = 2.730 gr.

2 Avril 1930. — P. = 2.820 gr. — 8° inj.

8° inj. : grosse masse indurée, rougeur de la peau et en un point formation d'une plaque ovale violacée qui donnera une petite eschare humide.

3 Avril. — P. = 2.760 gr.

4 Avril. — P. = 2.785 gr.

5 Avril. — P. = 2.715 gr.

L'animal a pris le poil bourru. De nouveau il est somnolent. Les conjonctives sont rouges et les paupières légèrement éversées, surtout la gauche.

8 Avril. — P. = 2.805 gr.

9 Avril. — P. = 2.845 gr.

10 Avril. — P. = 2.880 gr.

11 Avril. — P. = 2.845 gr. — 9° inj.

Cette dernière injection est faite avec du sérum normal, non chauffé.

12 Avril. — P. = 2.950 gr.

Au niveau de la 9° inj. il n'y a qu'une induration avec rougeur de la peau, accident dont il ne persistera plus aucune trace après 4 jours.

14 Avril. — P. = 2.960 gr.

15 Avril. — P. = 3.000 gr.

19 Avril. — P. = 3.030 gr.

22 Avril. — P. = 3.155 gr.

**F. — OBSERVATIONS DE TROIS LAPINS TRAITES PAR
INJECTIONS TRES RAPPROCHEES TOUTES LES
24 HEURES ET TOUTES LES 48 HEURES**

LAPIN N° 24

**7 Novembre 1929. — P. = 1.510 gr. — 2 cc. sér. chev.
1^{re} Inj.**

Lapin de race commune. Cet animal neuf présente, sur le dos, une plaie avec abcès (accidentel) ? Dans le pus de cet abcès, on trouve des bacilles longs dont le diagnostic reste indéterminé.

8 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 2^e Inj.

La 2^e inj. n'a donné aucune réaction.

9 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 3^e Inj.

On pratique le curetage de l'abcès.

10 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 4^e Inj.

Au niveau de la 3^e inj. masse molle occupant une surface de 2×1 cm. et ayant une épaisseur de 3 m/m environ. L'abcès s'est reformé.

11 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 5^e Inj.

Au niveau de la 4^e inj. on a une vaste plaque cartonnée de 4×4 cm.

12 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 6^e Inj.

Au niveau de la 5^e inj., épaissement en cordon mou.

13 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 7^e Inj.

Au niveau de la 6^e inj., nouvelle plaque indurée.

14 Novembre. — 2 cc. sér. cheval, 8^e Inj.

L'animal présente actuellement plusieurs épaissements et indurations de la peau plus ou moins diffus suivant le stade de leur évolution et qui correspondent aux différentes injections faites à partir de la 4^e. L'accident léger laissé par la 3^e inj. s'était complètement résorbé.

15 Novembre. P. = 1.750 gr. — 2 cc. sér. chev., 9° inj.

Présence de 2 ganglions dans les aisselles et un dans l'aîne gauche.

16 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 10° inj.

L'abcès, pendant tout ce temps, augmente considérablement de volume.

18 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 11° inj.

Chacune des injections faites jusqu'à ce jour a toujours donné une plaque indurée, puis ces plaques se fusionnent et forment des masses diffuses persistantes.

19 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 12° inj.

On note que la peau au niveau de ces plaques indurées se modifie.

Elle devient écailleuse et il se produit une intense desquamation furfuracée.

20 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 13° inj.

Au niveau de la 12° inj. on a une petite plaque hémorragique qui donnera une première eschare de la grandeur d'une pièce de 1 franc environ.

21 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 14° inj.

13° inj. : volumineuse masse œdémateuse.

22 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 15° inj.

L'eschare de la 12° inj. s'entoure d'une collerette blanche.

Ponction de l'abcès. — Ensemencement de bouillons qui resteront stériles.

23 Novembre. — P. = 1.910 gr. — 2 cc. sér. chev., 16° inj.

Les 14° et 15° inj. ont donné une volumineuse masse indurée.

24 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 17° inj.

L'animal conserve un bon état général. Son poids monte lentement mais il ne fera pas de cachexie. Aucun des accidents laissés par les diverses injections ne disparaît, aussi le lapin a-t-il les deux flancs farcis de petites mas-

ses indurées à consistance de carton. La peau au niveau de ces lésions présente divers troubles trophiques : elle est pâle et, à certains niveaux, dépourvue de poils. La petite eschare consécutive à la 12^e inj. n'est pas encore éliminée.

25 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 18^e inj.

26 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 19^e inj.

27 Novembre. — P. = 1.960 gr. — 2cc. sér. chev., 20^e inj.

28 Novembre. — P. = 1.965 gr. — 2 cc. sér. chev., 21^e inj.

29 Novembre. — P. = 2.005 gr. — 2 cc. sér. chev., 22^e inj.

30 Novembre. — P. = 2.030 gr. — 2 cc. sér. chev., 23^e inj.

Cet animal va ainsi supporter 50 injections de sérum de cheval.

1^{er} Décembre. — P. = 2.065 gr. — 2 cc. sér. chev., 24^e inj.

2 Décembre. — P. = 2.065 gr. — 2 cc. sér. chev., 25^e inj.

3 Décembre. — P. = 2.035 gr. — 2 cc. sér. chev., 26^e inj.

A cette date, il est difficile de trouver une région dans les flancs ou le thorax, qui ne soit pas le siège d'une induration.

4 Décembre. — P. = 2.105. gr. — 2 cc. sér. chev., 27^e inj.

5 Décembre. — P. = 2.045 gr. — 2 cc. sér. chev., 28^e inj.

6 Décembre. — 2 cc. sér. chev., 29^e inj.

7 Décembre. — 2 cc. sér. chev., 30^e inj.

Au début, chaque inj. donnait un placard induré. Maintenant on a des infiltration étendues et les deux flancs sont occupés par deux volumineuses masses composées de multiples nodules dont le volume varie de la grosseur d'une noix à celle d'une orange. Certains paraissent fluctuants, d'autres ont une consistance très dure.

8 Décembre. — P. = 2.150 gr. — 2 cc. sér. chev., 31^e inj.

9 Décembre. — 2 cc. sér. chev., 32^e inj.

10 Décembre. — P. = 2.125 gr. — 2 cc. sér. chev., 33° inj.

11 Décembre. — 2 cc. sér. chev., 34° inj.

12 Décembre. — 2 cc. sér. chev., 35° inj.

13 Décembre. — P. = 2.230 gr. — 2 cc. sér. chev., 36° inj.

14 Décembre. — P. = 2.180 gr. — 2 cc. sér. chev., 37° inj.

16 Décembre. — P. = 2.155 gr. — 2 cc. sér. chev., 38° inj.

17 Décembre. — P. = 2.150 gr. — 2 cc. sér. chev., 39° inj.

18 Décembre. — P. = 2.145 gr. — 2 cc. sér. chev., 40° inj.

Après la 28° inj, le lapin fait une deuxième eschare plus étendue que la première mais toujours très superficielle et dont l'ulcération rapidement cicatrisée ne sera pas tapissée de caséum.

19 Décembre. — P. = 2.270 gr. — 2 cc. sér. chev., 41° inj.

20 Décembre. — P. = 2.220 gr. — 2 cc. sér. chev., 42° inj.

21 Décembre. — P. = 2.205 gr. — 2 cc. sér. chev., 43° inj.

22 Décembre. — P. = 2.270 gr. — 2 cc. sér. chev., 44° inj.

23 Décembre. — P. = 2.270 gr. — 2 cc. sér. chev., 45° inj.

24 Décembre. — P. = 2.355. gr. — 2 cc. sér. chev., 46° inj.

La 30° inj. donne un volumineux œdème, accident qui persistera pendant quelques jours sous la forme d'une plaque violette ovale occupant la surface d'une pièce de deux francs.

26 Décembre. — P. = 2.085 gr. — 2 cc. sér. chev., 47° inj.

27 Décembre. — P. = 2.130 gr. — 2 cc. sér. chev., 48° inj.

28 Décembre. — P. = 2.175 gr. — 2 cc. sér. chev., 49° inj.

29 Décembre. — P. = 2.170 gr. — 2 cc. sér. chev., 50° inj.

31 Décembre. — P. = 2.145 gr.

Les 33° et 34° inj. donneront encore une plaque violette.

La 35° inj. laissera une 3° eschare plus importante que la 2° mais toujours superficielle.

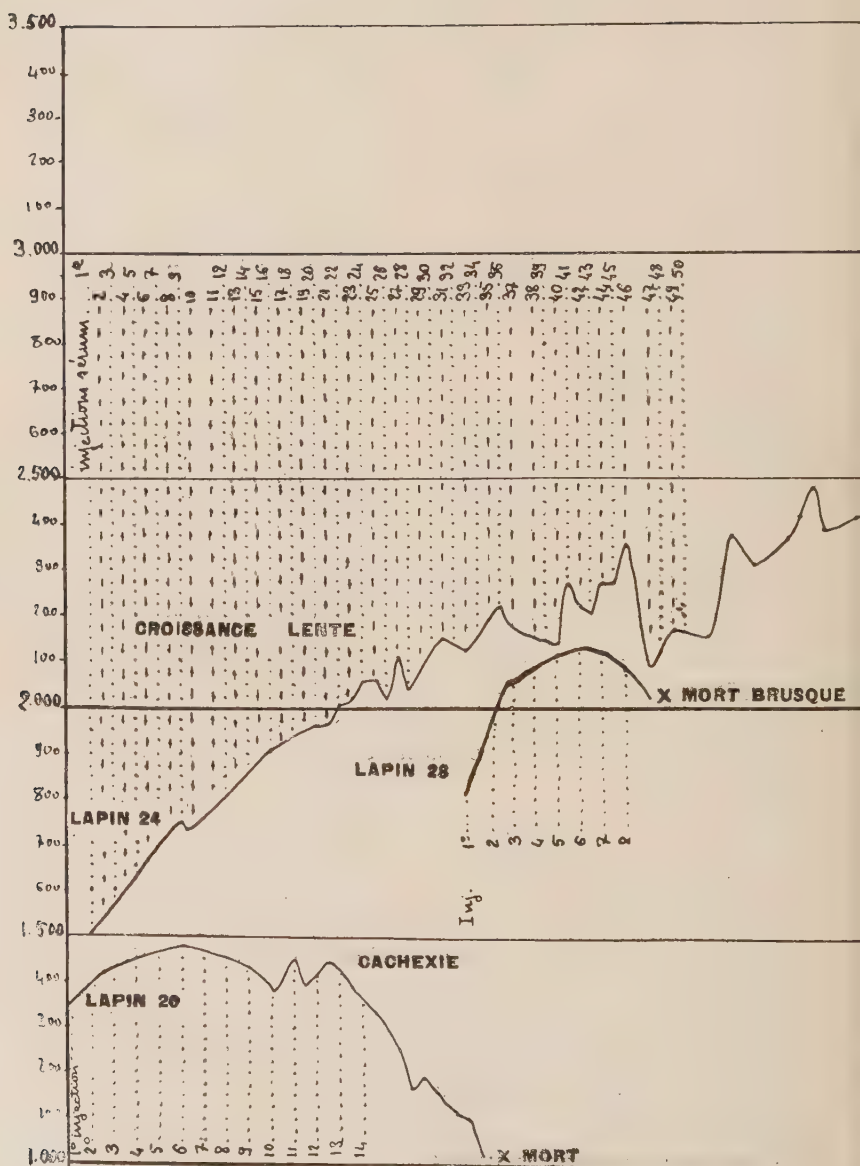
Il y a maintenant au niveau de la 32° inj. un petit nodule caséux qui s'est fistulisé.

NOVEMBRE

DECEMBRE

JANVIER

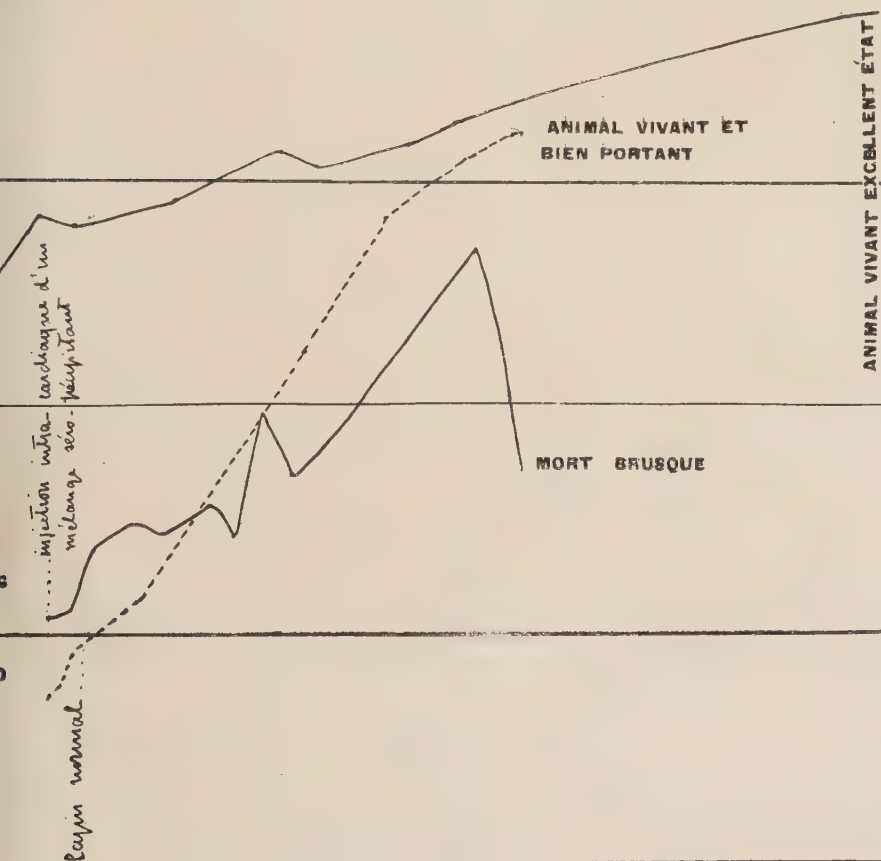
7 17 27 7 17 27 6



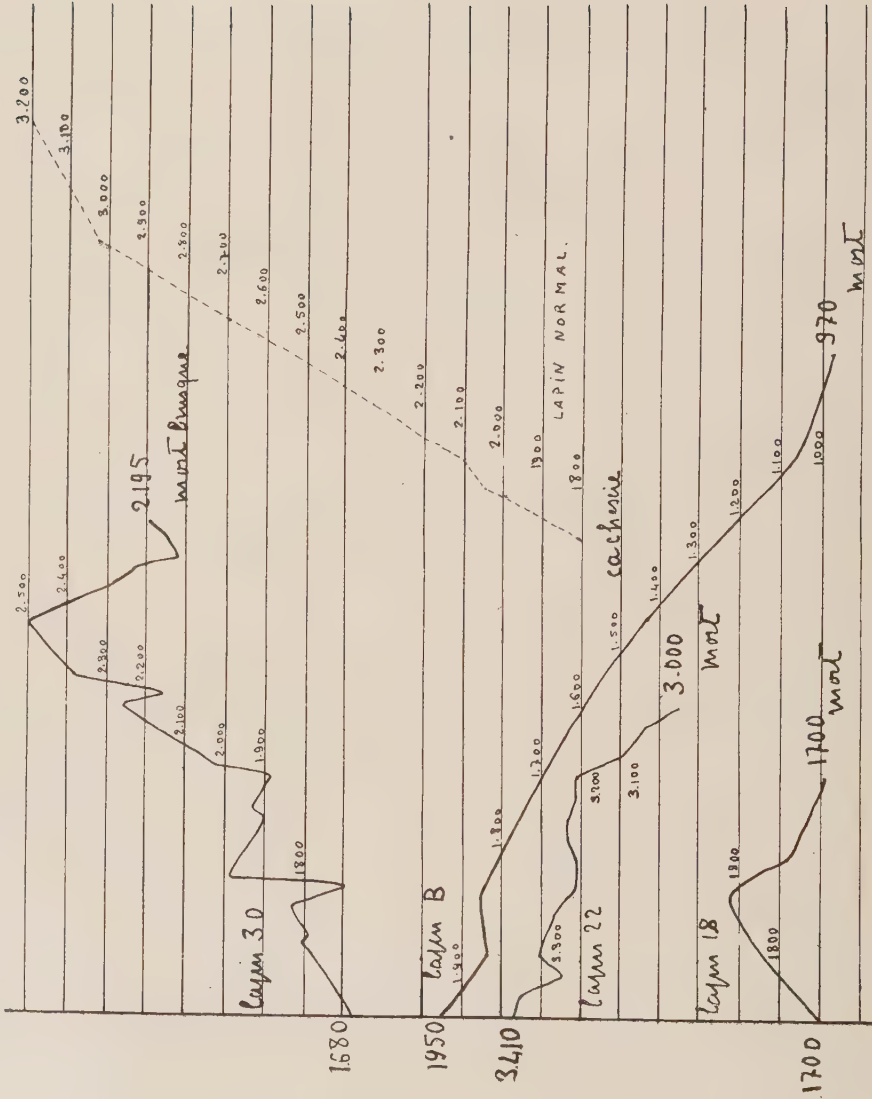
FEBRIER 5 . . . 15 . . . 25 . . . 7 . . . 12 . . . 27 . . . 6 . . . 16 . . . 22

MARS

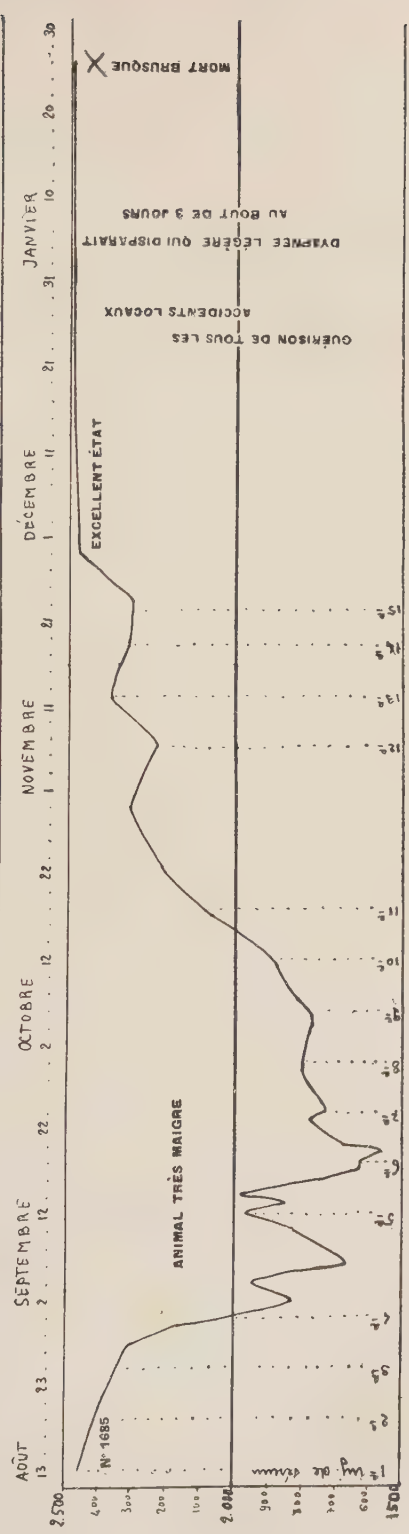
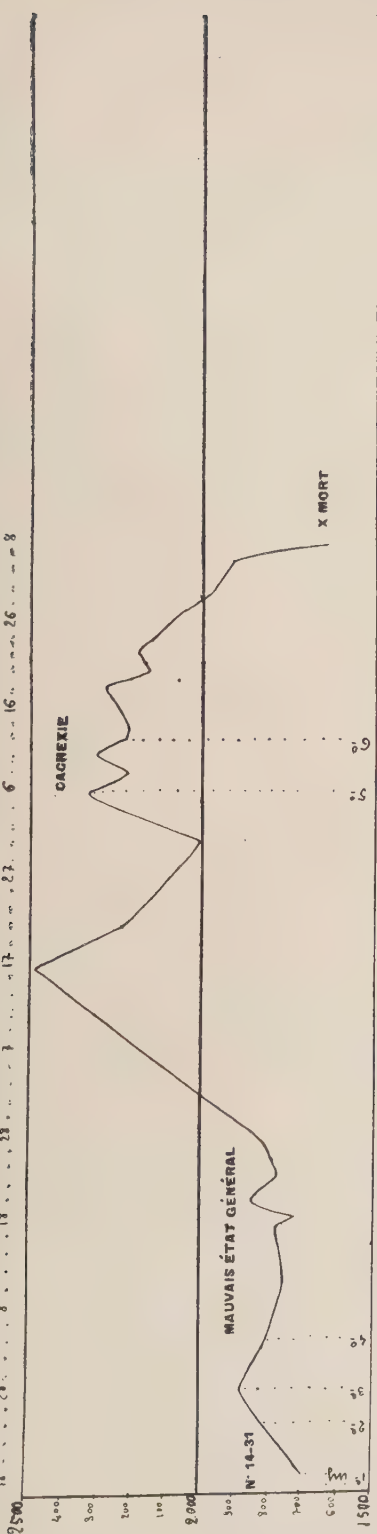
AVRIL



Jours: 1^{er} ... 11^e ... 24^e ... 31^e ... 41^e ... 51^e ... 61^e ... 71^e



NOUVEAIRE DECEMBRE JANVIER FÉVRIER MARS
 13 . . . 23 . . . 8 . . . 13 . . . 23 . . . 17 . . . 22 . . . 6 . . . 16 . . . 26 . . . 8



Enfin, la 35° inj. donnera une 4° eschare beaucoup plus importante que les autres qui, une fois éliminée, laissera une ulcération anfractueuse.

Quant aux injections suivantes jusqu'à la 50°, elles ne laisseront que des empâtements et nodules caséeux.

L'abcès spontané que l'animal présentait avant le début du traitement a beaucoup augmenté de volume pendant tout le cours de ce traitement. La peau à son niveau était rouge et chaude et il présentait en un point une ulcération profonde et d'un aspect fort curieux qui faisait ressembler cette néoformation à une tumeur maligne.

La température de l'animal s'est toujours montré normal.

2 Janvier 1930. — P. = 2.375.

4 Janvier. — P. = 2.310 gr.

7 Janvier. — P. = 2.370 gr.

8 Janvier. — P. = 2.425 gr.

9 Janvier. — P. = 2.480 gr.

11 Janvier. — P. = 2.390 gr.

13 Janvier. — P. = 2.415 gr.

14 Janvier. — P. = 2.425 gr.

16 Janvier. — P. = 2.555 gr.

17 Janvier. — P. = 2.490 gr.

18 Janvier. — P. = 2.480 gr.

20 Janvier. — P. = 2.070 gr.

31 Janvier. — P. = 2.655 gr.

6 Février 1930. — P. = 2.880. — 2 cc. sér. chev., 51° inj.

Une 51° inj. pratiquée 35 jours après la cessation du traitement quotidien, n'a donné qu'une légère rougeur de la peau persistant à peine 24 heures.

Quant à l'état général de l'animal, il s'est toujours montré relativement satisfaisant. La croissance lente, n'a cependant jamais été arrêtée. A certains moments, le poids a été instable, mais la ligne générale de la courbe est ascendante.

- 7 Février.** — **P. = 2.920 gr.**
10 Février. — **P. = 2.900 gr.**
19 Février. — **P. = 2.950 gr.**
28 Février. — **P. = 3.060 gr.**
3 Mars 1930. — **P. = 3.030 gr.**
11 Mars. — **P. = 3.075 gr.**
15 Mars. — **P. = 3.135 gr.**
22 Avril 1930. — **P. = 3.355 gr.**

LAPIN N° 20

5 Novembre 1929. — **P. = 1.350.** — **2 cc. sér. chev., 1^{re} inj.**
Race commune, robe grise.

7 Novembre. — **2 cc. sér. chev., 2^e inj.**
1^{re} inj. : résorbée en quelques heures.
2^e inj. : résorbée en quelques heures.

8 Novembre. — **P. = 1.420 gr.**
Température 38°4.

9 Novembre. — **2 cc. sér. chev., 3^e inj.**
3^e inj. : masse molle diffuse ayant environ 7 × 3 cm.

11 Novembre. — **2 cc. sér. chev., 4^e inj.**
3^e inj. : a légèrement diminué de volume.

12 Novembre.
4^e inj. : induration diffuse.

13 Novembre. — **2 cc. sér. chev., 5^e inj.**
3^e inj est encore perceptible.
4^e inj. est encore perceptible.

14 Novembre.

Dans l'aisselle droite, nodule qui a l'air d'être un gros ganglion.

5^e inj. : masse diffuse.

15 Novembre. — P. = 1.480 gr. — 2 cc. sér. chev., 6° inj.

16 Novembre.

La masse de la 5° inj. est à peine perceptible.

6° inj. : large plaque épaisse.

17 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 7° inj.

La plaque de la 6° inj. qui a environ la largeur d'une paume de main présente en son centre une petite tache ovoïde de coloration rouge vineux et entourée d'un bourrelet blanc à contours irréguliers, festonnés.

18 Novembre.

6° inj. : s'oriente vers l'eschare humide.

7° inj. : masse diffuse.

19 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 8° inj.

Le poids jusqu'à cette date n'a progressé que très lentement et comparé à un autre témoin de la même portée, l'animal est très inférieur.

La 7° inj. donnera un petit nodule caséeux et, à partir de maintenant, toutes les inj. donneront, soit des abcès caséeux, soit des nappes de pus qui, peu à peu, infiltreront toute la paroi abdominale.

21 Novembre. — P. = 1.440 gr. — 2 cc. sér. chev., 9° inj.

L'eschare laissée par la 6° inj. se détache, laissant une ulcération anfractueuse tapissée de pus. L'animal est maigre, en mauvais état.

23 Novembre. — P. = 1.380 gr.

25 Novembre. — P. = 1.450 gr. — 2 cc. sér. chev., 10° inj.

Sous le menton, les poils sont agglutinés par un liquide jaunâtre. Ils se détachent facilement.

26 Novembre. — P. = 1.390 gr.

27 Novembre. — P. = 1.410 gr. — 2 cc. sér. chev., 11° inj.

28 Novembre. — P. = 1.445 gr.

11° inj. : donnera comme les autres un petit nodule caséeux mais en même temps, une petite eschare,

29 Novembre. — P. = 1.415 gr. — 2 cc. sér. chev., 12° inj.

La lésion du menton est bien curieuse ; le poil se détache mais la peau paraît intacte.

30 Novembre. — P. = 1.385 gr.

L'animal est cachectique, somnolent par instant, mais en général il reste vif et ne présente pas d'anorexie.

2 Décembre 1929. — P. = 1.335 gr. — 2 cc. sér. chev., 13° inj.

4 Décembre. — P. = 1.250 gr. — 2 cc. sér. chev., 14° inj.

5 Décembre. — P. = 1.165 gr.

Comme nous l'avons déjà signalé, les 8°, 9°, 10°, 11°, 12° et 13° inj. n'ont pas donné d'eschares mais, des abcès caséux ou des infiltrations qui ont maintenant envahi toute la paroi abdominale.

La 14° inj. forme aujourd'hui un nodule fluctuant. Et le poids continue à baisser rapidement.

La lésion du menton s'étend dans les deux sens, vers le cou et vers le nez, le poil est tombé sur une grande étendue et la peau commence à être rouge et irritée.

6 Décembre. — P. = 1.185 gr.

On arrête là, la série des injections, l'animal étant dans un état extrêmement précaire qui fait prévoir une mort rapide. Malgré cet état squelettique, l'animal a l'œil vif et ne présente pas d'anorexie.

7 Décembre. — P. = 1.165 gr.

Le lapin mâchonne et présente une sialorrhée constante.

9 Décembre. — P. = 1.105 gr.

La dernière injection n'a pas non plus évolué vers l'eschare. Elle a donné un simple nodule qui s'est ouvert accidentellement.

10 Décembre. — P. = 1.100 gr.

11 Décembre. — P. = 1.010 gr. — Mort.

Autopsie. — L'ulcération laissée par l'injection escharifiante n'était pas encore cicatrisée.

Le nodule dû à la dernière injection est indépendant des autres et des tissus environnants ; situé dans le tissu cellulaire, il renferme un pus inodore.

Au contraire toute la paroi abdominale est envahie par des nappes de pus très liquide à certains niveaux et répandant une odeur infecte de végétaux pourris.

A d'autres niveaux, on a des masses indurées qui adhèrent aux muscles et aponévroses.

L'examen des viscères montre de la péricardite et de la péritonite, en outre ;

Aux poumons : des lésions d'œdème nettes et des zones hémorragiques assez analogues à des infarctus.

Au foie : un piqueté hémorragique, uniforme.

Et, bien que la mort remonte à plus de 24 heures, le sang est liquide dans les vaisseaux.

LAPIN N° 28

(Injections toutes les 48 heures)

10 Décembre 1929. — P. = 1.815 gr. — 2 cc. sér. chev.,
1^{re} inj.

Race commune, robe lièvre.

12 Décembre. — 2 cc. sér. chev., 2^e inj.

1^{re} inj. : résorbée en quelques heures.

14 Décembre. — P. = 2.055 gr. 2 cc. sér. chev., 3^e inj.

2^e inj. : résorbée en quelques heures.

16 Décembre. — 2 cc. sér. chev., 4^e inj.

3^e inj. : résorbée en quelques heures.

18 Décembre. — P. = 2.120 gr. — 2 cc. sér. chev., 5^e inj.

4^e inj. : masse diffuse avec peau d'un rose léger.

19 Décembre.

4^e inj. : s'est résorbée.

5^e inj. : vaste placard induré de la largeur d'une paume de main.

20 Décembre. — **2 cc. sér. chev., 6° inj.**

Le placard de la 5° inj. paraît plus dur et moins épais.

21 Décembre. — **P. = 2.130 gr.**

5° inj. : le placard est diffus.

6° inj. : gros œdème avec coloration rouge vif de la peau.

22 Décembre. — **2 cc. sér. chev., 7° inj.**

Le placard de la 5° inj. n'apparaît plus que sous la forme d'un léger épaissement de la peau.

6° inj. : l'œdème a fondu ; il ne reste plus qu'une petite induration.

24 Décembre. — **P. = 2.075 gr. — 2 cc. sér. chev., 8° inj.**

7° inj. : large placard induré avec peau rouge vif.

26 Décembre. — **P. = 2.025 gr. — Mort le 25, vers 12 h.**

La 8° inj. a dû se résorber, car on ne décèle aucune réaction locale à ce niveau.

Autopsie. — Faite le 26 Décembre, à 10 heures.

Etat de putréfaction très avancé, la peau de l'abdomen est verdâtre.

Au niveau du flanc droit, on trouve une vaste nappe de sang rouge vif, mi-liquide, mi-gelée, dans le tissu cellulaire souscutanée.

Poumons : uniformément rouges groseille.

Intestins : paraissent très pâles.

G. — TROIS OBSERVATIONS SE RAPPORTANT A DES LAPINS FEMELLES

LAPINE N° 25

13 Mars 1929. — **P. = 2.000 gr. — 1° inj. : 5 cc. sér. chev.**
+ 5 cc. sér. phys.

Lapin de race commune, robe grise, âge : env. 10 mois.

19 Mars. — **P. = 1.800 gr. — 2° inj. : id.**

1° inj. : résorbée en quelques heures.

25 Mars. — 3° inj. : id.

2° inj. : il persiste un petit nodule dur, ayant le volume d'une noisette.

27 Mars.

2° inj. : résorption complète.

3° inj. : présence d'un large empâtement.

29 Mars.

Il ne reste plus qu'un tout petit nodule au niveau de la 3° inj.

31 Mars. — 4° inj. : id.

3 Avril 1929.

Le nodule de la 3° inj. persiste.

5 Avril.

Le nodule de la 3° inj. a fondu.

6 Avril. — 5° inj. : id.

Au niveau de la 4° inj. qui n'avait pas donné d'accident local immédiat il semble que la peau soit légèrement épaissie.

11 Avril.

La lapine met bas 6 petits qu'on trouve morts et qui, étant donné leur aspect étaient des prématurés.

12 Avril. — P. = 1.970 gr. — 6° inj. : id.

5° inj. : n'avait donné aucune réaction.

13 Avril.

6° inj. : grosse masse molle ayant le volume d'un œuf.

15 Avril. — P. = 2.230 gr.

Une induration ayant environ 4×4 cm. a fait place au nodule de la 6° inj.

18 Avril. — P. = 2.190 gr.

L'animal présente de l'anorexie, on attend quelques jours pour continuer les injections.

L'induration de la 6° inj. a disparu,

2 Mai 1929. — 7° inj. : Id.

L'animal paraît normal, on reprend la série des inj.

6 Mai.

7° inj. : induration légère

8 Mai. — 8° inj. : Id

7° in. : résorption

14 Mai. — 9° inj. : Id.

8° inj. : persistance d'une masse diffuse

15 Mai.

8° inj. : persistance d'une masse diffuse

9° inj. : forme un gros nodule mou.

17 Mai.

8° inj. : résorbée.

21 Mai. — 10° inj. : Id.

9° inj. : le nodule est très diffus, La peau est normale.

23 Mai.

9° inj. : le nodule a fondu.

10° inj. : s'est résorbée en 24 heures.

Le 23 Avril, la lapine met bas 8 petits vivants et à terme

Nous assistons là à une série de 10 injections faites pendant deux gestations successive et nous n'observons jamais à aucun moment un accident local persistant et analogue à ceux obtenus chez tous nos autres lapins mâles. Nous avons simplement des injections plus ou moins lentes à se résorber, formant simplement des empâtements, ou des nodules mous qui mettent 24, 48 heures ou plus à disparaître.

Tout ceci est très différent des accidents locaux observés chez les autres lapins et qui, toujours précoces, se manifestent successivement par des indurations ou des masses adhérentes avec coloration de la peau, des plaques violacées évoluant vers l'eschare humide ou sèche, ou des *abcès caséux* caractéristiques et persistant indéfiniment dans cet état,

Nous remarquons aussi que nous n'avons jamais observé de cachexie chez une femelle en gestation tandis que c'est un état constant chez le lapin normal soumis à un très grand nombre d'injections répétées de sérum et un état relativement fréquent et précoce chez le lapin normal soumis à un petit nombre d'injections.

Au mois de Septembre suivant, nous avons repris cette lapine dans le but de lui faire une nouvelle série d'injections répétées, l'animal n'étant pas en gestation. Dans ces conditions, comme on va le voir, nous avons obtenu le phénomène d'ARTHUS classique. Puis, ayant provoqué une nouvelle gestation, nous avons observé que : Au lieu d'avoir comme chez nos autres lapins, à chaque nouvelle injection, un nouvel accident, à partir du moment où l'animal est en gestation les accidents locaux paraissent s'atténuer et enfin disparaissent.

18 Septembre 1929. — P. = 2.120 gr. — 2 cc. sér. chev.,
1^{re} inj.

On se souviendra que cet animal a déjà reçu 10 inj. pendant deux gestations successives. Une seule de ces inj. a été faite dans l'intervalle des deux gestations.

Bien qu'il n'ait pas fait d'accidents locaux persistants, c'est tout de même un animal sensibilisé, c'est-à-dire profondément imprégné par une albumine étrangère.

20 Septembre,

1^{re} inj. : large masse ayant envahi la paroi abdominale.
La masse diminue légèrement,

23 Septembre.

Il ne reste plus qu'une petite masse diffuse sur la ligne médiane abdominale.

24 Septembre. — P. = 2.160 gr. — 2^e inj. : id.

La première inj. n'est pas encore résorbée.

25 Septembre.

2^e inj. : gros nodule de consistance assez ferme ayant le volume d'une noix.

29 Septembre. — 3^e inj. : id.

1^{er} Octobre 1929.

2° inj. : se résorbe lentement.

5 Octobre.

3° inj. : a donné également une volumineuse masse molle qui se résorbe lentement.

10 Octobre.

2° inj. : il ne reste plus rien.

3° inj. : il persiste encore un petit épaissement de la peau.

11 Octobre. 4° inj. : id.

L'épaississement de la 3° inj. est imperceptible.

17 Octobre. — P. = 2.300 gr. — 5° inj. : id.

4° inj. : il existe encore un nodule avec coloration rose vif de la peau à ce niveau.

23 Octobre. — 6° inj. : id.

4° inj. : vaste eschare reposant sur une masse caséuse abondante.

5° inj. : petit nodule diffus.

30 Octobre. — P. = 2.260 gr. — 7° inj. : id.

A cette date, l'eschare de la 4° inj. est éliminée et la plaie presque cicatrisée. Au niveau de la 5° inj., petite induration avec peau violacée.

6° inj. : gros nodule, fluctuant, *abcès caséux*.

6 Novembre 1929.

5° inj. : eschare non encore éliminée.

6° inj. : la peau est rouge au niveau du nodule avec une plaque noire centrale.

7° inj. : a donné un gros nodule abdominal rénitent du volume d'un œuf.

On arrête la série d'injections jusqu'à ce qu'on ait la certitude d'un début de gestation.

12 Novembre. — P. = 2.580 gr.

Les eschares des 5° et 6° inj. sont éliminées. Les ulcérations ne sont pas anfractueuses mais superficielles et en voie de cicatrisation.

Le nodule de la 7^e inj. paraît avoir diminué de volume : il est bien limité, contenu dans le derme, très mobile sur les plans profonds, de consistance ferme, élastique, sans changement de coloration de la peau.

18 Novembre. — P. = 2.640 gr.

Les ulcérations sont cicatrisées. Le nodule abdominal est plus dur mais toujours très mobile avec peau normale et ne change pas de volume. Il est ovoïde et paraît maintenant très superficiel, situé directement sous la peau.

22 Novembre. — P. = 2.790 gr. — 8^e inj. : id.

27 Novembre. — P. = 2.930 gr. — 9^e inj. : id.

Bien que la palpation ne le laisse pas prévoir, on pense que la lapine est pleine, en effet : la 8^e inj. s'est résorbée très rapidement sans laisser aucune trace.

29 Novembre. — P. = 2.880 gr.

9^e inj. : empâtement de la largeur d'une paume de main qui ne sera plus perceptible 24 heures après.

2 Décembre 1929. — P. = 2.930 gr.

9 Décembre. — P. = 2.965 gr.

Mise bas de deux petits lapins pesant respectivement 62 et 64 gr. On les trouve morts au bout de quelques heures. On croit à une mort accidentelle.

L'autopsie révèle, chez le premier, des viscères abdominaux hyperhémisés et une petite hémorragie dans la tunique vésicale ; chez l'autre, au contraire, des viscères abdominaux très pâles, un rein droit complètement décoloré, blanc, et un rein gauche noyé dans un immense caillot ayant débordé dans l'autre flanc et d'origine sous-capsulaire.

20 Décembre.

La lapine est en excellent état et conserve toujours ce nodule abdominal invariable. Il a le volume d'une petite noix.

27 Décembre. — P. = 2.660 gr.

Ponction cardiaque gauche : on retire 10 cc. de sang. L'épreuve avec le sér. de chev. normal ne donne pas de précipité immédiat, ni après plusieurs heures. Le sérum reste clair. Mais après 3 jours on constate la présence, au fond du tube, d'un tout petit dépôt blanchâtre.

CONCLUSIONS

1° La lapine n'étant pas en état de gestation a donc fait le phénomène d'ARTHUS classique, en faisant une première eschare après la 4^e inj. On remarquera que l'animal a réagi comme si cette deuxième série d'injections était en réalité la première, c'est-à-dire presque comme s'il n'y avait pas eu de sensibilisation antérieure. Cependant la lapine a eu une légère réaction (résorption lente) après la 1^{re} inj., fait qui ne se produit jamais chez un lapin neuf.

Mais nous avons, dans notre premier essai, pratiqué une inj. de sér. (la 6^e) dans l'intervalle compris entre les deux gestations.

2° A partir du moment où a débuté la gestation, environ vers le 10 Novembre, il semble bien que les accidents ont rétrogradés, puis disparus. L'état de gestation serait-il encore capable de rendre nulle une sensibilisation antérieure ?

LAPINE N° 30

**16 Novembre 1929. — P. = 4.410 gr. — 2 cc. sér. chev.,
1^{re} inj.**

Lapine race Blanc du Bouscat, a mis bas, il y a 10 jours, 5 petits lapins.

21 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 2^e inj.

1^{re} inj. : résorbée en quelques heures

26 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 3^e inj.

2^e inj. : résorbée après 24 heures.

27 Novembre. — P. = 4.335 gr.

3° inj. : n'est pas résorbée.

29 Novembre.

3° inj. : induration en placard de 4×4 cm. environ mais peau normale.

2 Décembre. — P. = 4.240 gr. — 2 cc. sér. chev., 4° inj.

3° inj. : le placard a disparu.

3 Décembre.

Mise au mâle 754. — *Début de la gestation.*

4° inj. : volumineuse induration avec peau adhérente.

5 Décembre.

4° inj. : n'évolue pas vers le placard comme la 3° inj. mais au contraire semble se résorber.

9 Décembre. — P. = 4.440 gr. — 2 cc. sér. chev., 5° inj.

4° inj. : il ne persiste aucun accident local, ce qui nous fait prévoir que la lapine est sûrement pleine et nous continuons la série des injections.

10 Décembre. — P. = 4.320 gr.

5° inj. : s'est en effet résorbée en quelques heures, cependant il y a eu baisse de poids comme d'habitude.

14 Décembre. — P. = 4.360 gr. — 2 cc. sér. chev., 6° inj.

17 Décembre. — P. = 4.300 gr.

6° inj. : la lapine ne présente absolument aucun phénomène local, ni induration, ni épaissement, ni changement de coloration de la peau, et il est absolument impossible de savoir en quel lieu du revêtement cutané ont été faites les différentes injections.

20 Décembre. — P. = 4.535 gr.

On retire 10 cc. de sang par ponction cardiaque gauche. Pas de retard de coagulation. On abandonne le sang dans un tube stérile.

Après 24 heures, on recueille, par décantation, 5 cc. de sérum que l'on répartit dans deux tubes. A l'un d'eux on ajoute une goutte de sérum normal. On n'observe à l'œil

nu aucune différence entre les deux tubes. Mais après deux heures, on voit apparaître un léger trouble dans le tube qui renferme le sérum de cheval, trouble qui formera un dépôt très léger au fond du tube au bout de 24 heures.

21 Décembre. — 2 cc. sér. chev., 7^e inj.

22 Décembre.

7^e inj. : aucun accident local.

23 Décembre. — P. = 4.420 gr.

Comme toujours, baisse de poids.

26 Décembre. — P. = 4.480 gr. — 2 cc. sér. chev., 8^e inj.

27 Décembre. — P. = 4.370 gr.

8^e inj. : ni induration, ni œdème, ni épaissement, ni rougeur de la peau, rien, ce qui est absolument extraordinaire et que nous n'avons jamais observé sur un lapin mâle quelconque ou une femelle non en gestation. Mais la baisse de poids généralement constatée après une inj. de sérum de cheval persiste.

31 Décembre.

La lapine a mis bas 3 petits.

CONCLUSIONS

1° Le phénomène local d'ARTHUS obtenu par injections répétées de sérum de cheval chez le lapin, ne peut être obtenu pendant la gestation.

2° La lactation ne paraît pas jouir des mêmes propriétés puisque les injections commencées pendant cette période donnaient déjà une induration persistante à la 3^e injection.

3° On note ce fait remarquable que la 4^e inj., faite avant l'entrée en gestation s'orientait vers l'induration. La femelle étant en gestation 24 heures après, cette 4^e inj. s'oriente alors brusquement vers la résolution rapide (étendue moins importante que la 3^e et disparition beau-

coup plus précoce), et à partir du moment où la gestation a débuté, on ne constate jamais plus aucun accident, les injections se résorbant en quelques heures.

4° Il semble donc d'après cette expérience qu'on puisse dire que si la gestation empêche la sensibilisation (voir lapine n° 25), elle annule également les effets d'une sensibilisation antérieure.

LAPINE N° 43

12 Octobre 1929. — P. = 4.000 gr. — 2 cc. ovalbumine au 1/2, 1^{re} inj.

Lapine de race commune en gestation depuis le 1^{er} Octobre.

18 Octobre. — 2 cc. ovalbumine au 1/2, 2^e inj.

1^{re} inj. : résorbée en quelques heures.

24 Octobre. — 2 cc. ovalbumine au 1/2, 3^e inj.

2^e inj. : résorbée en quelques heures.

28 Octobre.

3^e inj. : résorbée en quelques heures.

Mise bas : 10 très beaux petits.

30 Octobre. — 2 cc. ovalbumine au 1/2, 4^e inj.

6 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 5^e inj.

4^e inj. : pas d'accident local.

12 Novembre. — 2 cc. sér. chev., 6^e inj.

5^e inj. : pas d'accident local.

13 Novembre. — 2 cc. sér. chev. + 2 cc. ovalbumine au 1/3, 7^e inj.

6^e inj. : pas d'accident local.

23 Novembre. — 2 cc. sér. chev. + 2 cc. ovalbumine fraîche, 8^e inj.

7^e inj. : se résorbe encore en quelques heures.

28 Novembre. — 2 cc. sér. chev. + 2 cc. ovalbumine fraîche, 9° inj.

8° inj. : empâtement qui se résorbe lentement en 3 ou 4 jours.

29 Novembre. — P. = 3.565 gr.

9° inj. sur les deux flancs, au niveau des deux injections ; sér. et ovalb., apparition de deux nodules mous avec coloration rouge vineux de la peau.

3 Décembre.

Flanc gauche, niveau de l'injection de sérum : masse diffuse molle avec plaque hémorragique humide.

Flanc droit, niveau de l'inj. d'ovalb. : masse moins importante, plaque hémorragique moins noire et humide, points qui laissent exsuder un liquide sanguinolent.

5 Décembre.

La femelle est mise avec le mâle n° 1757.

10 Décembre.

Etat des lésions : *Flanc gauche* (sérum) : eschare en partie éliminée, ulcération cratériforme, à fond sanieux et tapissé en partie par la matière caséeuse habituelle, et entourée d'une zone indurée ayant infiltré une grande partie de la paroi abdominale.

Flanc droit (ovalbumine) : eschare très allongée, environ 13 cm., reposant sur peau libre.

11 Décembre. — P. = 3.680 gr. — 2 cc. sér. chev., 10° inj.

La lapine doit être pleine.

12 Décembre.

10° inj. : œdème mou, léger, qui, descendant à la base du cou, simule un goître. La peau est colorée en rouge vineux.

16 Décembre. — P. = 3.710 gr.

10° inj. : vaste zone allongée blanchâtre, peau pâle, limitée par un bourrelet à la palpation. La peau est humide mais cependant nous n'assisterons pas à la formation d'une eschare et aucune trace de cette injection ne persistera plus à la date du 19 Décembre.

19 Décembre. — P. = 3.820 gr. — 2 cc. sér. chev., 11° inj.

20 Décembre.

11° inj. : petite plaqué violette (type V de NICOLLE).
Donc rétrocession de l'accident local.

27 Décembre. — P. = 3.825 gr.

Le petite plaqué violette de la 11° inj. n'a pas évolué vers l'eschare et s'est effacée.

Ponction cardiaque gauche. On retire 5 cc. de sang.

31 Décembre.

On traite le sérum recueilli par le sér. de chev. et on obtient en quelques minutes un trouble très léger, difficile à apprécier à la vue. Cependant ce trouble n'augmente pas dans les minutes suivantes et, au bout de 3 jours, aucune trace de précipité ne s'est déposé. Le sér. contenu dans le tube additionné de sér. de cheval est simplement un peu moins clair que celui renfermant du sér. de lapin pur.

L'animal présente un état général satisfaisant et cependant les plaies anfractueuses laissées par la chute des eschares de la 9° inj. se sont infectées et répandent maintenant un pus d'odeur nauséabonde.

Le pouvoir précipitant du sér. étant nul ou du moins presque inappréciable à l'œil nu, donc très faible, nous pensons que la femelle est incapable de faire un accident local et nous pratiquons la 12° inj. sous la peau de la nuque.

23 Janvier 1930. — P. = 3.460 gr. — 2 cc. sér. chev., 12° inj.

12° inj. : est résorbée sans accident local et hier, 1^{er} Janvier, la lapine a mis bas 5 petits lapins d'aspect chétif. Leur poids varie entre 31 et 40 gr.

CONCLUSIONS

I. — Le phénomène d'ARTHUS est, chez le lapin traité par le sérum de cheval, un fait très constant et qui se produit avec une régularité mathématique chez le lapin mâle.

II. — Les manifestations locales de l'anaphylaxie sont indépendantes de la race et de l'âge.

III. — Mais elles sont essentiellement différentes suivant les espèces animales et pour une même espèce, suivant les albumines introduites.

IV. — La gestation chez le lapin paraît être un état empêchant la production du phénomène d'ARTHUS ; cette résistance remarquable persisterait plus ou moins pendant l'état puerpéral et d'une façon plus générale, la femelle qui a eu une ou plusieurs gestations, présente une sensibilité très diminuée vis à vis de la protéine hétérogène.

V. — La notion de l'intervalle de temps entre les injections paraît une des plus importantes pour l'obtention des accidents.

VI. — Les réactions locales peuvent être obtenues en n'importe quel point du revêtement cutané, mais la forme des lésions et en particulier des nécroses obtenues, est peut-être variable suivant la région inoculée.

VII. — Toutes les lésions cutanées observées sont parfaitement aseptiques. Les *dégénérescences caséuses* peuvent se manifester en des points éloignés de ceux où ont été faite les inoculations sériques et peuvent même donner des néo-formations simulant des tumeurs viscérales diverses.

VIII. — Les manifestations locales de l'anaphylaxie paraissent spécifiques.

IX. — La réaction de précipitation est constante chez les animaux sensibilisés ; elle nous a paru également rigoureusement spécifique. On ne peut plus l'obtenir, si on chauffe l'anti-sérum à 85° mais on peut impunément chauffer l'antigène, même à 100°, il conserve la faculté de précipiter l'anti-sérum.

X. — Il y a des degrés dans l'anaphylaxie et qui paraissent correspondre à des degrés dans le pouvoir précipitant.

XI. — Le sérum de cheval paraît très toxique pour le lapin chez lequel de simples inoculations sous-cutanées déterminent en plus des accidents locaux classiques, des accidents généraux divers, et finalement une cachexie mortelle. Cette toxicité n'est pas

détruite par le chauffage même à 100°, elle n'est qu'atténuée. En outre, il paraît y avoir rapport inverse entre les accidents locaux et les accidents généraux, les premiers paraissant être les témoins d'une certaine immunité générale.

XII. — La sensibilisation anaphylactique n'a pu être obtenue avec des substances telles que la gélatine et le glycocolle.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Vu :

M. DOYON

LE DOYEN,

Jean LEPINE

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 13 Mai 1930

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

Joseph GHEUSI

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD ET FLANDIN. — Influence de l'espèce animale sur les effets du poison de l'anaphylaxie. (*Soc. de Biol.*, Paris, 1912, LXXXIII, 83.)
- ALEINIKOFF. — De la substance anaphylactique du sérum. (*Thèse Lausanne*, 1911.)
- ALEXANDER H.-L. — Variability in distribution of allergic skin response. (*Proc. Soc. for Exper. Biol. and Med.* — *The Griffith Press*, 100 Liberty Mice June, 28 Nym.)
- ARLOING ET LANGÉRON. — Sensibilisation et choc anaphylactique par voie exclusivement respiratoire chez le cobaye. (*Soc. de Biol.*, 1923, p. 508.)
- ARTHUS. — Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. (*Soc. de Biol.*, 1903, p. 817-820.)
- La séro-anaphylaxie du lapin. (*Archives internationales de physiol.*, Liège et Paris, 1908, VII, 471-526 ; 1910, IX, 156-179.)
 - La séro-anaphylaxie du chien. (*Académ. Sciences*, Paris, 1909, CXLVIII, p. 999-1002.)
 - Sur la séro-anaphylaxie. (*Presse méd.*, Paris, 1909, XVII, p. 305.)
 - « De l'Anaphylaxie à l'Immunité », (Masson, éditeur, 1920.)
- ARTHUS ET BRETON. — Lésions cutanées par injection de sérum de cheval chez le lapin. (*Soc. de Biol.*, 1905, p. 1478-1480.)

AUCHE ET ANGISTRON. — Les lésions cutanées de l'intra-dermo-réaction. (*C. R. Soc. de Biol.*, LXVIII, 1^{er} février 1910, p. 330.)

AUER (J.). — Acute anaphylactic death in guinea its cause and possible prevention. (*J. Am. M. Ass.*, Chicago, 1909, LIII, 458.)

BACIGALUPO ET ALCARÁN. — Importance de la lésion locale dans la formation des anti-corps. (*Soc. Biol.*, 10 février 1923, p. 387.)

BATTELLI. — Anaphylaxie aux globules sanguins. (*Soc. Biol.*, 1905, p. 450-452.)

BELIN. — A propos de la transmission héréditaire de l'anaphylaxie. (*Soc. de Biol.*, 1928, N° 35.)

BERNABEL. — Sugli edemi influenza della sensibilizzazione anafilattica. (*Biochim. e terapia, sperimentale*, Milano, 1912-1913, IV, 12.)

BËSREDKA. — De l'anaphylaxie, 6^e Mémobire. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. 23-1909, N° 2.)

— Du mécanisme de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. (*Ibid*, t. 22, 1908, p. 496.)

— Anaphylaxie sérique expérimentale. (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1908, p. 481.)

— Vaccination anti-anaphylactique. (*Soc. Biol.*, t. 65, 1908, p. 478.)

— Moyens d'empêcher les troubles anaphylactiques. (*Ibid*, t. 66, 1909, N° 3.)

— Du moyen d'empêcher la mort par injections répétées de sang ou de microbes dans la circulation générale. (*Ibid*, t. 67, 1909, p. 27.)

— De l'anaphylaxie, 8^e mémoire. (*Ann. Inst. Past.*, 1909, n° 10.)

— Immunité générale par immunisation locale. (*Bulletin Inst. Past.*, 1922, p. 473 et 513.)

— Vaccination par voie cutanée. (*Ann. de l'Institut Pasteur*, xxxv, 1921, p. 421.)

— Immunité locale. (*Bull. Inst. Past.*, xxii, 31 mars et 15 avril 1924, p. 217-265.)

- BONNAMOUR ET THÉVENOT. — Variations de résistance des lapins à l'adrénaline. (*Soc. de Biol.*, t. 66, 1909, n° 12.)
- BORDET. — Immunité dans les maladies infectieuses. (Masson, 1920.)
- BOUCHOVIEFF (M^{lle}). — Le phénomène d'Arthus est-il propre au lapin ? (*Thèse*, 1914, Lausanne.)
- BOUTEIL (M^{lle}). — Des voies d'introduction des substances anaphylactisantes. (*Thèse*, Paris, 1909-1910.)
- BRETON ET GRYNEZ. — Les vaccinations locales. (*Echo Méd. du Nord*, 19 janvier 1921, p. 398.)
- BRIOT (A.). — Sur l'anaphylaxie sérique chez le lapin. (*Soc. de Biol.*, 1910, LXVIII, p. 402-404.)
- BRUYANT. — Contribution à l'étude clinique et expérimentale des réactions cutanées des maladies infectieuses. (*Thèse*, Lille, 1910.)
- CANTACUZÈNE. — Apparition de précipitines dans le sang consécutivement à l'inoculation de sérum normal par voie stomacale. (*Ibid.*, p. 345.)
- CERNAIANU. — Essai de vaccination par voie cutanée chez le lapin contre le choléra des poules. (*Soc. Biol.*, xc, 31 octobre 1923, p. 528-530.)
- CHAUFFARD ET TROISIER. — Reproduction expérimentale des taches rosées lenticulaires. (*Soc. de Biol.*, 1909, p. 519.)
- CIOCA ET BALTEANU. — Réactions de la peau dans la vaccination cutanée. (*Soc. de Biol.*, xc, 26 décembre 1923, p. 315 et 317.)
- COCA. — Ueber lokale gewebliche anaphylaxie. (*Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. therap.*, Iena 1914, Orig. xx, 476-500.)
- CURRIE (J.-R.). — Abnormal reactions to horse serum in the serum treatment of cerebrospinal fever. (*Journ. of méd. Res.*, vol. 8, 1908, n° 4.)

- DELANÇE (P.). — Quelques observations relatives aux phénomènes anaphylactiques et en particulier leur non spécificité. (*C. R. Acad. de Sciences, Paris*, 1909, CXLII, 1539-1541.)
- DELANÇE (M.-P.). — Mécanisme de l'anaphylaxie typhique. (*Soc. de Biol.*, 1909.)
- DÆN (R.). — Die Identität der anaphylaktisierenden und der toxischen Substanz. art fremder Séra (*Ztschr. f. Immunitätsf.*, Iena, 1909, ii. orig. 109-132.)
- DUFOURT (H.). — Causes physiologiques influençant l'anaphylaxie : grossesse. (*Bull. et Mém. soc. méd. d. Hôp. de Paris*, 1911, XXI, 260.)
- DUFOURT. — Anaphylaxie sérique. (*Les Sciences médicales*, 15 janv. 1927.)
- DUJARDIN. — Anaphylaxie à de petites doses de sérum de cheval, (*Bruxelle médical*, 1927, p. 503).
- DUNGREN UND HIRSCFELD. — Ueber lokale allergetische Reaktion gegenüber artfremden, artgleicher und individuum gleichen Hodengewebe nach spezifischer vorbehandlung und bei trächtigen Tieren. (*Zeitschr. f. Immunitätsf. Orig.*, Bd 4, Heft 3, p. 257.)
- DURAND ET REYNALS. — Rapports de l'anaphylaxie avec la grossesse. (*Revue espagnole d'obstétrique et de gynécologie*, n° 58, octobre 1920, p. 458.)
- FABRY (Paul). — Sur la spécificité de l'anaphylaxie chez le lapin. (*Soc. de Biol.*, 1925.)
- FUKUHARA. — Ueber die Kutanreakt bei der serum anaph. (*Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 28 octobre 1911, p. 640-644.)
- GASTARRINI (A.). — Sul totale tossico del siero di sangue. (*Corrierre, san. Milano*, 1909, xx, 452-454.)
- GATEWOOD ET BALDRIDGE. — Tissue hypersensitiveness following administration of toxin antitoxin phenomenon of Arthus. (*Journ. of Am. Méd. Asso.*, Chicago, 88, 1068-1071, April 1927.)

- GAY. — The relative specificity of anaphylaxis. (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, New-York, 1908, v. 83.)
- On the chemical separation of the sensitizing fraction (anaphylactin) from horse serum. (*Jour. Med. Research*, Boston, 1908, xviii, 433-450.)
- On serum anaphylaxis in the guinea pig. (*Ibid.*, 1907-1908, xvi, 143-180-612.)
- A skin reaction indicative of immunity against typh. fever. (*Arch. int. Med de Chicago*, xiii, 1914, p. 471-479.)
- GAY ET SOUTHARDT (E.). — Further studies on anaphylaxis. (*Journ. Méd. Res.*, vol. 18, p. 407.)
- On recurrent anaph. an repeated intoxication of horse serum. (*Journ. Med. Rees.*, vol. 19, p. 1.)
- GOLOVANOFF. — Sensibilisation par voie sous-cutanée. (*Soc. Biol.*, 1926.)
- GOUGEROT. — Anaphylaxie lépreuse. (*Lepra*, xii, p. 211.)
- GOULEFF SARATCH. — Maladie sérique des séro-anaphylactisés. (*Thèse*, Lausanne, 1910.)
- HOOKE. — Human hypersensitiveness induced by horse serum. (*Journ. of Immunol.* ix, n° 1, 1924, p. 7.)
- KNOX, MOSS ET BROWN. — Subcutaneous reaction of rabbits to hors. serum. (*Journ. exper. med.*, Lancaster Pa, 1910, xii, 562-574.)
- KRINSKY. — Y a-t-il une gélatino-anaphylaxie ? (*Thèse*, Lausanne, 1909.)
- LASCHINSKY. — Cachexie et anhématie. (*Thèse*, Lausanne, 1909.)
- LAMSON ET POPEL. — Skin reactions in normal and hypersensitive guinea pig. (*Immunol.* ix, 365-384, Décembre 1927.)
- LEMAIRE (H.). — Les accidents séro-toxiques. (*Thèse*, Paris, 1906.)
- LE NOIR, CH. RICHET ET RENARD. — Reproduction expérimentale par la cuti-réaction et l'intradermo-réaction des phénomènes généraux de l'anaphylaxie. (*Soc. Méd. d. Hôpitaux*, 29 juillet 1921, p. 1283.)

LÉPINE. — Sur l'anaphylaxie. (*Semaine méd.*, 1905, xxv, p. 97.)

LEVADITI (C.). — Sur l'absorption des protéines anaphylactiques du sérum par les éléments cellulaires. (*Soc. Biol.*, Paris, 1909.)

LEVADITI ET BARN. — Rôle de la lésion locale provoquée par les vaccins dans la genèse des anticorps agglutinants. (*Presse Méd.*, 16 octobre 1920, p. 735-736.)

LEWIS (P.-A.). — The induced susceptibility of the guinea pig to the toxic action of the blood serum of the horse. (*Journ. Exper. M. Lancaster.* Paris et New-York, 1908, x, 124-129.)

LUBARSEY. — Une seule injection de sérum provoque-t-elle l'anaphylaxie chez le lapin ? (*Thèse*, Lausanne, 1909.)

LUCAS AND GAY (F.-P.). — Localised anaphylactic intoxication in children following the repeated injection of an itoxin. (*J. of Méd. Res.*, xx, 1909, p. 251)

LUMIÈRE (A.). — Le Rôle des Colloïdes chez les êtres vivants. (Masson, éditeur, Paris, 1922.)

— Théorie colloïdale de la Biologie et de la Pathologie. (Chiron, éditeur, Paris, 1922.)

— Le problème de l'anaphylaxie. (Doin, éditeur, Paris, 1924.)

— Théorie colloïdale de la vie et de la maladie. (Sézanne, éditeur, Lyon, 1925.)

— La Vie, la Maladie et la Mort, phénomènes colloïdaux. (Masson, éditeur, Paris, 1928.)

LUMIÈRE ET COUTURIER. — Sensibilisation par voie oculaire. (*Acad. des Sciences*, 33, 1924.)

— Grossesse et phénomènes de choc anaphylactique. (*C. R. Soc. Biol.*, 21 mars 1921, p. 772.)

— Résistance des femelles en gestation aux chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes. (*C. R.*, 13 février 1922, p. 495.)

- LUMIÈRE ET MALESPINE (Anna). — Protection contre les chocs anaphylactoïdes au moyen de l'hyposulfite de Mg. (*Acad. des Sciences*, 23 octobre 1928. — *Acad. de Médecine*, 4 décembre 1928.)
- Hyposulfite de Mg et choc anaphylactique. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1929, p. 351.)
- Influence empêchante de la gestation sur le phénomène d'Arthus. (*C. R. T.*, 190, 1930, p. 245.)
- Contribution à l'étude de l'Anaphylaxie. (*Acad. de Méd.*, séance du 27 mai 1930.)
- MANOEL ET MORENA. — Choc anaphylactique par le sérum chez le cobaye pendant la puerpéralité et anaphylaxie intra-utérine. (*Soc. de Biol.*, 1925.)
- MARFAN. — Contribution à l'étude des accidents sérotoxiques : l'érythème marginé aberrant. (*R. mens. des Maladies de l'enfance*, Paris, 1907, xxv, 1-20.)
- MARTINET. — Maladie du sérum, mort subite. (*Presse méd.*, Paris, 1910.)
- MAZEL (M^{lle}). — Peut-on engendrer l'état anaphylactique par injections sous-cutanées de protéines coagulées ? (*Thèse*, Lausanne, 1911.)
- MICHIELS. — La réaction sérique intra-cutanée. (*Arch. de Méd. des enfants*, Paris, 1913, xvi, 835-844.)
- MOSS. — A cutaneous anaphylactic react. as a contraindicat to the administr. of antitox. (*Journ. Am. Méd. Ass.*, Lv, 1910, p. 776.)
- MORGOUNOFF (M^{lle}). — La cachexie séro-anaphylactique du lapin est-elle spécifique ? (*Thèse*, Lausanne, 1911.)
- NETTER (A.). — Chlorure de calcium comme préventif des éruptions après injection sous-cutanée de sérum. (*Soc. Biol.*, 1909, t. 67, n° 16.)
- NETTER ET DEBE. — Eruptions sériques. (*Ibid. Soc. Biol.*, 1909.)
- NICOLLE. — Contribution à l'étude du phénomène d'Arthus. (*Ann. de l'Institut. Past.*, 1907.)
- « Antigènes et Anticorps ». (Masson, édit., 1920)

NICOLLE ET CESARI. — Sensibilités insolites et hypersensibilités. (*Ann. de l'Inst. Past.*, xxxvii, 1923, p. 836-851.)

NOBÉCOURT. — Mortalité des lapins à des injections de blanc d'œuf de poule faites dans l'estomac ou le rectum, à des intervalles variables. (*Soc. de Biol.*, 1909, t. 66, N° 18.)

NOBÉCOURT ET PAISSEAU. — Lésions rénales du lapin. (*Soc. de Biol.*, 1909, t. 67, N° 27.)

NOLF. — Vaccination du chien au venin de cobra. (*Bull. Acad. royale de Belgique, Cl. des Sciences*, 1910.)

NOVATRY UND SCHICK. — Versuche über homologe heterologe und passive anaph. (*Zeitschr f. Immunitätsf.* orig. Bd. 3, p. 679.)

OTTO (R.). — Die Gefahr der Reinjektion im Heilserum. (*Therapie gegenwar.*, 1908, Heft 1, p. 498.)

PANISSET ET VERGE. — Anaph. au sang homologue chez le cheval. (*Soc. de Biol.*, 15 septembre 1922, p. 872.)

PAQUIEZ, VALLERY-RADOT ET HAGUENON. — Successions de crises d'asthme, urticaire et grande anaph. chez sujets sensibilisés à l'ovalbumine. (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 8 juillet 1921, p. 1077.)

PANISOT ET SIMONIN. — Réactions locales à l'inoculation d'auto-vaccin. (*Soc. de Biol.*, 14 décembre 1922, p. 400.)

PRENET ET GERNEZ. — Sensibilité par voie épidermique chez le cobaye, pansement au sérum. (*Soc. Biol.*, 1925.)

ROSENAU. — The specific nature of anaphylaxis. (*Journ. Infect. Dis.*, Chicago, 1907.)

ROSENAU ET ANDERSON. — (*Archives of International Méd.*, June 15 1909, p. 512.)

- REMLINGEN. — Contribution à l'étude du phénomène d'anaphylaxie. (*Soc. de Biol.*, Paris, 1907, LXII, 23-25)
- Absence d'anaphylaxie à la suite d'injection sous-cutanées de substance nerveuse. (*Soc. de Biol.* Paris, 1908.)
- RICHET. — De la séro-anaph. homogénique. (*Soc. de Biol.*, 1910, p. 2.)
- Accroissement général de la sensibilité aux poisons chez les animaux anaphylactisés. (*Soc. de Biol.*, 1910, LXVIII, 820.)
- SACCHI. — Great resistance of castrated animals to anaphylaxis. (*Atti della Società fra i cultori delle scienze mediche e naturali*, 26 janvier 1928.)
- SALAGER. — Deux faits d'anaphylaxie héréditaire. (*Montpellier med.*, 1912, xxxv, 660-662.)
- SATZ. — Les accidents anaphylactiques sont-ils spécifiques ? (*Thèse*, Lausanne, 1911.)
- SIMONIN ET FERNIER. — Du choc anaphylactique chez la lapine gestante. (*Soc. de Biol.*, 1925.)
- SIMON. — Purpura rhumatoïde, maladie du sérum et anaphylaxie. (Chabrine, éditeur, 7, rue de Condé, Paris.)
- STANCULEANU. — Anaphylaxie locale par le sérum et anti-anaphylactique en ophtalmologie. (*Soc. de Biol.*, 1909, LXIII, 1112.)
- TRON. — Sul fenomeno di Arthus gangrenoso espressione clinica di anafilassi locale. (*Morgagni*, Milano, 1914, LVI, p. 281-289.)
- ULENHUT UND HAENDEL. — Ueber nekrosierende Wirkung normalen Sera, spezielle des Rind serums. (*Zeitschr. f. Immunitätsforsch.*, Orig., Bd. 3, p. 284.)
- VAUGHAN. — The effect of egg white and its split products on animals. A study of susceptibility and immunity. (*Transaction of the Ass. of American Physician*, Philadelphie, 1907, xxii, 268-303.)

WELLS (U.G.). — Studies in the chemistry of Anaphylaxis. (*Journ. of Infect. Diseas*, vol. 5, n° 4, 1908, p. 449.)

WIDAL, ABRAHMI, BRISAUD. — Auto-anaphylaxie. (*Semaine méd.*, 24 décembre 1923.)

WILLIMAN (A.). — Un caso de fenomeno de Arthus gangrenoso. (*Pediatrica espan*, Madrid, 1917, 244.)

YAMANOUCHI. — Sur la diminution de l'excitabilité des nerfs chez les animaux préparés avec le sérum d'une espèce étrangère. (*Ann. Instit. Pasteur*, t. 23, 1909, fasc. 7, p. 577.)

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
I. — INTRODUCTION	11
II. — HISTORIQUE	13
III. — ETUDE EXPÉRIMENTALE — TECHNIQUE	19
IV. — ETUDE EXPÉRIMENTALE — RÉSULTATS	23
1° Grande régularité du phénomène d'ARTHUS chez les lapins mâles	23
2° L'influence de la race et de l'âge sur le phé- nomène d'ARTHUS est nulle	28
3° Les réactions sont différentes suivant les espèces animales et les albumines introduites	30
4° La gestation paraît être un état empêchant la sensibilisation	42
5° Dans la production des réactions, c'est moins le nombre des injections que l'in- tervalle de temps entre deux injections successives qui intervient	50
6° Les réactions observées sont-elles en rela- tion avec la région inoculée ?	56
7° Caractères des lésions observées	61
8° Les manifestations locales de l'anaphyla- xie sont-elles spécifiques chez le lapin ?	80
9° Pouvoir précipitant du sérum des animaux sensibilisés	83
10° Les accidents observés à la suite des injec- tions de sérum de cheval chez le lapin ana- phylactisé sont-ils la conséquence de la production d'un précipité dans l'organisme de l'animal injecté ?	96
11° Influence des injections répétées de sérum sur l'état général	107
12° Peut-on sensibiliser le lapin par des subs- tances telles que la gélatine ou le gly- cocolle ?	114
V. — PATHOGÉNIE DU PHÉNOMÈNE D'ARTHUS	119
VI. — OBSERVATIONS EXPÉRIMENTALES	123
VII. — CONCLUSIONS	185
VIII. — BIBLIOGRAPHIE	189

Imprimerie Intersyndicale
—— Lyonnaise ——
46, Rue de l'Université
